

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392248 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.31

(22) Дата подачи заявки
2022.02.07

(51) Int. Cl. C07D 207/10 (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 311/20 (2006.01)
C07D 333/28 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕИНФОСФАТАЗЫ 2А (PP2А)
И СПОСОБЫ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

(31) 63/146,789; 63/191,405; 63/273,405

(32) 2021.02.08; 2021.05.21; 2021.10.29

(33) US

(86) PCT/IB2022/000060

(87) WO 2022/167867 2022.08.11

(71) Заявитель:
РАПШТА ТЕРАПЬЮТИКС ОЙ (FI)

(72) Изобретатель:

Трейнор Джордж Л. (US), Рабаль
Грасия Мария Обдулия (ES),
Фурмуа Лора, Гербовет Ольга, Кашу
Фредерик (FR)

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

(57) Настоящее изобретение частично относится к химическим модуляторам протеинфосфатазы 2А (PP2А). Соединения по настоящему описанию полезны при лечении, профилактике и/или облегчении состояния рака, диабета, аутоиммунных заболеваний, отторжения трансплантата солидных органов, заболевания "трансплантат против хозяина", хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца.

A1

202392248

202392248

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578791EA/092

ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОТЕИНФОСФАТАЗЫ 2А (PP2A) И СПОСОБЫ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. § 119(e) предварительной заявки на патент США № 63/146,789, поданной 8 февраля 2021 г., предварительной заявки на патент США № 63/191,405, поданной 21 мая 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/273,405, поданной 29 октября 2021 г., все из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

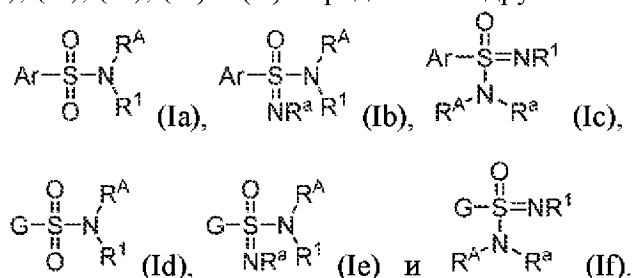
Протеинфосфатаза 2А (PP2A) является одной из Нетырех основных серин-треонинфосфатаз и участвует в отрицательном контроле роста и деления клеток. Холоферменты PP2A представляют собой гетеротримерные белки, содержащие структурную субъединицу (А), каталитическую субъединицу (С) и регуляторную субъединицу (В). Гетеротримерная протеинфосфатаза PP2A представляет собой повсеместно распространенную и консервативную фосфатазу с широкой субстратной специфичностью и разнообразными клеточными функциями.

Функция PP2A может быть вовлечена в различные патологии и показания, включая, но не ограничиваясь ими, рак, диабет, аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата солидных органов, болезнь «трансплантат против хозяина», хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), неалкогольную жировую болезнь печени, аневризму брюшной аорты, хроническое заболевание печени, сердечную недостаточность, нейродегенеративное заболевание и/или гипертрофию сердца.

Таким образом, в данной области техники существует потребность в химических модуляторах PP2A для лечения, профилактики и/или облегчения патологий и/или показаний, связанных с PP2A. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает определенные соединения формулы (I) или их соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, или любые их смеси, выбранные из группы, состоящей из (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If), где заместители в (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If) определены в других местах настоящего документа:



Настоящее изобретение дополнительно предлагает фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение настоящего описания. В

некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способ лечения, профилактики и/или облегчения заболевания, связанного с РР2А, у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему описанию и/или по меньшей мере одну фармацевтическую композицию по настоящему описанию. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, связанное с РР2А, выбрано из группы, состоящей из рака, диабета, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата солидных органов, болезни «трансплантат против хозяина», хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Теперь будет сделана подробная ссылка на некоторые варианты осуществления описанного объекта. Хотя описанный объект будет описан в сочетании с пронумерованными пунктами формулы изобретения, следует понимать, что проиллюстрированный объект не предназначен для ограничения формулы изобретения описанным объектом.

В настоящем документе, значения, выраженные в формате диапазона, должны интерпретироваться гибким образом, чтобы включать не только числовые значения, явно указанные как пределы диапазона, но также включать все отдельные числовые значения или поддиапазоны, включенные в этот диапазон, как если бы каждое числовое значение и поддиапазон были явно указаны. Например, диапазон «от примерно 0,1% до примерно 5%» или «от примерно 0,1% до примерно 5%» следует интерпретировать как включающий не только от примерно 0,1% до примерно 5%, но также и отдельные значения (*например*, 1%, 2%, 3% и 4%) и поддиапазоны (*например*, от 0,1% до 0,5%, от 1,1% до 2,2%, от 3,3% до 4,4%) в пределах указанного диапазона. Утверждение «примерно X - Y» имеет то же значение, что и «от примерно X до примерно Y», если не указано иное. Аналогично, утверждение «примерно X, Y или примерно Z» имеет то же значение, что и «примерно X, примерно Y или примерно Z», если не указано иное.

В настоящем документе, термины «a», «an» или «the» используются для обозначения одного или более одного, если из контекста явно не следует иное. Термин «или» используется для обозначения неисключительного «или», если не указано иное. Утверждение «по меньшей мере один из A и B» или «по меньшей мере один из A или B» имеет то же значение, что и «A, B или A и B». Кроме того, следует понимать, что фразеология или терминология, используемые в настоящем документе и не определенные иным образом, предназначены только для целей описания, а не для ограничения. Любое использование заголовков разделов предназначено для облегчения чтения документа и не должно интерпретироваться как ограничение; информация, относящаяся к заголовку

раздела, может встречаться внутри или за пределами этого конкретного раздела. Все публикации, патенты и патентные документы, упомянутые в этом документе, включены сюда посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы они были включены посредством ссылки индивидуально.

В способах, описанных в настоящем документе, действия могут выполняться в любом порядке, за исключением случаев, когда временная или операционная последовательность явно выражена. Более того, указанные действия могут выполняться одновременно, если в формулировках явного утверждения не указано, что они выполняются отдельно. Например, заявленное действие по выполнению X и заявленное действие по выполнению Y могут выполняться одновременно в рамках одной операции, и результирующий процесс будет находиться в буквальном объеме заявленного процесса.

Определения

Термин «ацил» означает карбонил, присоединенный к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любой другой группе, где атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил. «Ацетильная» группа относится к группе $-C(O)CH_3$. Один или несколько атомов углерода в ацильном остатке могут быть замещены азотом, кислородом или серой, пока точка присоединения к исходной молекулярной группе остается в карбониле. Примеры включают ацетил, бензоил, пропионил, изобутирил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и подобные.

Термин «ациламино», используемый в настоящем документе отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к исходной группе через аминогруппу. Примером «ациламино» группы является ацетиламино ($CH_3C(O)NH-$).

Термины «вводить», «введение», «введение» и подобные, используемые в настоящем документе, относятся к способам, которые можно использовать для обеспечения доставки соединений или композиций в желаемое место биологического действия. Эти способы включают, но не ограничены ими, пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию), местное и ректальное введение. Специалисты в данной области техники знакомы с методами введения, которые можно применять с соединениями и способами, описанными в настоящем документе, например, как обсуждается в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, текущее издание; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (текущее издание), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В некоторых вариантах осуществления, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, вводят перорально.

Термины «алкокси» или «алкоксил», используемые в настоящем документе, относятся к группе из 1-6 атомов углерода прямой, разветвленной или циклической конфигурации и их комбинациям, присоединенным к исходной структуре через кислород. Примеры алкокси включают, но не ограничены ими, метокси, этокси, пропокси,

изопропокси, циклопропилокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклогексилокси и циклогептилокси.

В варианте осуществления, термин «алкенил» означает алкильную группу, имеющую одну или несколько двойных связей углерод-углерод. В варианте осуществления, термин «C₂-C₆ алкенил» означает алкенильный фрагмент, имеющий от 2 до 6 атомов углерода.

Примеры ненасыщенных алкенильных групп включают, но не ограничены ими, этенил (винил, -CH=CH₂), 1-пропенил (-CH=CH-CH₃), 2-пропенил (аллил, -CH-CH=CH₂), изопропенил (1-метилвинил, -C(CH₃)=CH₂), бутенил, пентенил и гексенил.

Термин «алкенилен», используемый в настоящем документе, относится к алкену, замещенному в двух или более положениях, такому как этенил (-CH=CH-). Если не указано иное, термин «алкенил» может включать «алкениленовые» группы.

В варианте осуществления, термин «алкил» означает линейные, разветвленные или циклические углеводородные структуры и их комбинации, которые могут быть насыщенными или ненасыщенными (*например*, частично ненасыщенными, полностью ненасыщенными). Таким образом, термин «алкил» включает подклассы алкенил, алкинил, циклоалкил и подобные. Алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено в настоящем документе.

Примеры насыщенных алкильных групп с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил, и алкильные группы с разветвленной цепью включают изопропил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил и неопентил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой насыщенный алкил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода. В другом варианте осуществления, алкил с прямой или разветвленной цепью имеет 6 или менее атомов углерода в своей основной цепи (*например*, C₁-C₆ для прямой цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи). Термин (C₁-C₆)алкил можно понимать как относящийся к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «алкиламино» означает алкильную группу, присоединенную к исходной молекулярной группе через аминогруппу. Алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированы, образуя такие группы, как, например, N-метиламино, N-этиламино, N, N-диметиламино, N, N-этилметиламино и подобные.

Термины «алкилкарбонил» и «алкоксикарбонил» означают -C(=O)алкил или -C(=O)алкокси, соответственно.

Термин «алкилтио» означает группу алкилтиоэфира (алкил-S-), где термин «алкил» имеет такое же значение, как определено для алкильных групп, и где сера может быть одинарно или двукратно окислена. Примеры алкилтиоэфирных групп включают, но не ограничены ими, метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и подобные.

В одном варианте осуществления, термин «алкинил» означает алкильную группу, имеющую одну или несколько тройных связей углерод-углерод. В другом варианте

осуществления, термин «C₂-C₆ алкинил» означает алкинильную группу, имеющую от 2 до 6 атомов углерода.

Примеры ненасыщенных алкинильных групп включают, но не ограничены ими, этинил (этинил, -C≡CH) и 2-пропинил (пропаргил, -CH₂-C≡CH).

Термин «алкилен» означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, присоединенный в двух или более положениях, например, метилен (-CH₂-). Если не указано иное, термин «алкил» может включать «алкиленовые» группы.

Амидо (карбамоил, карбамил, аминокарбонил, карбоксамид) означает группу, такую как -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(алкил) или -C(=O)N(алкил)₂, где алкильные группы независимо представляют собой amino заместители, как определено для алкильных групп.

Термин «амино» означает -NH₂.

Термины «арил» и «гетероарил», используемые в настоящем документе, относятся к (i) фенильной группе (или бензолу) или моноциклическому 5- или 6-членному гетероароматическому кольцу, содержащему 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S, как определено для гетероциклов; (ii) бициклической 9- или 10-членной ароматической или гетероароматической кольцевой системе, содержащей 0-4 гетероатома, выбранных из O, N или S, как определено для карбоциклов или гетероциклов; или (iii) трициклической 13- или 14-членной ароматической или гетероароматической кольцевой системе, содержащей 0-5 гетероатомов, выбранных из O, N или S, как определено для карбоциклов или гетероциклов. Ароматические 6-14-членные карбоциклические кольца включают, но не ограничены ими, бензол, нафталин, антрацен, индан, тетралин и флуорен, и 5-10-членные ароматические гетероциклические кольца включают, но не ограничены ими, имидазол, пиридин, индол, тиофен, бензопиранон, тиазол, фуран, бензимидазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, пиримидин, пиразин, тетразол и пиразол. Используемые в настоящем документе арил и гетероарил относятся к остаткам, в которых одно или несколько колец являются ароматическими, но не обязательно все.

Термин «арилалкил», используемый в настоящем документе, относится к заместителю, в котором арильный остаток присоединен к исходной структуре через алкил. Примеры арилалкила включают, но не ограничены ими, бензил, фенетил и подобные. Гетероарилалкил относится к заместителю, в котором гетероарильный остаток присоединен к исходной структуре через алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа арилалкила или гетероарилалкила представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают, например, пиридинилметил, пиримидинилэтил и подобные.

Термин «азидо», используемый в настоящем документе, означает -N₃.

Термин «карбамат», используемый в настоящем документе, относится к сложному эфиру карбаминовой кислоты (-NHС(=O)O-), который может быть присоединен к исходной молекулярной группе либо с азотного, либо с кислотного конца, и который может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

Термин «карбонил», используемый в настоящем документе, относится к группе -

C(=O)- и включает формил (-C(=O)H).

Термины «карбоксил» или «карбокси», используемые в настоящем документе, относятся к -C(=O)OH или соответствующему «карбоксилатному» аниону, например, который находится в соли карбоновой кислоты.

Термин «совместное введение» относится к одновременному введению одного и того же состава или двух разных составов одним и тем же или разными путями, или последовательному введению одним и тем же или разными путями. Под «последовательным» введением понимают разницу во времени между введением двух или нескольких отдельных соединений, составляющую секунды, минуты, часы или дни.

Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или нескольких терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанного в настоящем описании. Такое введение включает совместное введение этих терапевтических агентов по существу одновременно, например, в виде одного состава (например, капсулы или инъекции), имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов, или в виде множества отдельных дозированных форм для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В любом случае, схема лечения обеспечит благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в настоящем документе.

Термин «содержащий» используется в данном описании для обозначения включения признака(ов) или действия(й), выполняемого(ых) после этого, без исключения присутствия одного или нескольких дополнительных признаков или действий.

Термин «циклоалкил» или, альтернативно, «карбоцикл», отдельно или в комбинации, означает насыщенную или частично насыщенную моноциклическую, бициклическую или трициклическую алкильную группу, где каждая циклическая группа может содержать от 3 до 12 атомов углерода в кольце, и которая необязательно может представлять собой бензоконденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена, как определено в настоящем документе. В одном варианте осуществления, циклоалкил содержит от 3 до 7 атомов углерода или от 3 до 6 атомов углерода.

Примеры насыщенных моноциклических циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, метилциклопропил, диметилциклопропил, метилциклобутил, диметилциклобутил), метилциклопентил, диметилциклопентил и метилциклогексил.

Примеры насыщенных моноциклических циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, метилциклопропенил, диметилциклопропенил, метилциклобутенил, диметилциклобутенил, метилциклопентенил, диметилциклопентенил и метилциклогексенил.

Примеры бициклических циклоалкильных групп включают, но не ограничены ими, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, декалинил и

подобные. Термины «бициклический» и «трициклический», используемые вместе с «циклоалкилом», предназначены для включения как конденсированных кольцевых систем, таких как декагидронафталин, октагидронафталин, так и мультициклического (мультицентрового) насыщенного или частично ненасыщенного типа, включая конденсированные спирокольцевые системы. Примерами бициклических и трициклических типов изомеров являются бицикло[1,1,1]пентан, норборнан, камфора, адамантан, бицикло[3,2,1]октан и [4,4,1]-бициклононан.

Термины «циано», «нитрил» или «карбонитрил», используемые в настоящем документе, означают -CN.

Термин «диастереомеры», используемый в настоящем документе, относится к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальным отображением друг друга.

Термин «заболевание», используемый в настоящем документе, в целом является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «нарушение» и «состояние» (как в случае медицинского состояния), поскольку все они отражают ненормальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, что нарушает нормальное функционирование, обычно проявляется в виде отличительных признаков и симптомов и приводит к снижению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству по меньшей мере одного вводимого соединения, которое достигает желаемого результата, например, для облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, которое лечат. В некоторых случаях, результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. В конкретных случаях, результатом является снижение роста, уничтожение или индукция апоптоза по меньшей мере в одной аномально пролиферирующей клетке, например, раковой клетке. В некоторых случаях, «эффективным количеством» для терапевтического применения является количество композиции, содержащей указанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяют с использованием любого подходящего метода, такого как исследование повышения дозы.

Термины «эфир», «карбоксилат», «эфир карбоновой кислоты» или «оксикарбонил», используемые в настоящем документе, означают -C(=O)Оалкил, где алкил представляет собой сложноэфирный заместитель, определенный для алкила выше. Примеры сложноэфирных групп включают, но не ограничены ими, -C(=O)ОСН₃, -C(=O)ОСН₂СН₃, -C(=O)ОС(СН₃)₃ и -C(=O)ОPh.

Термины «галло» или «галоген», используемые в настоящем документе, означают, по отдельности или в комбинации, фтор, хлор, бром или йод. В одном варианте

осуществления, галоген может представлять собой фтор или хлор.

Термин «галогеналкокси» означает галогеналкильную группу, присоединенную к исходной молекулярной группе через атом кислорода.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, относится к алкильному радикалу, имеющему значение, определенное выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены галогеном. В варианте осуществления, галогеналкил представляет собой моногалогеналкил, дигалогеналкил и полигалогеналкил. Примеры галогеналкильных радикалов включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. «Галогеналкилен» означает галогеналкильную группу, присоединенную в двух или более положениях. Примеры включают, но не ограничены ими, фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-) и хлорметилен (-CHCl-).

Термин «гетероцикл» и, взаимозаменяемо, «гетероциклил» означают циклоалифатический или арилкарбоциклический остаток, в котором от одного до четырех атомов углерода замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S. Гетероатомы азота и серы могут необязательно окисляться, и гетероатом азота необязательно может быть кватернизован. В варианте осуществления, гетероцикл является неароматическим. В другом варианте осуществления, гетероцикл является ароматическим.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничены ими, азиридин, азетидин, пирролидин, пиразол, пиррол, индол, хинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, бензофуран, бензодиоксан, бензодиоксол, тетразол, морфолин, тиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, тиофен, фуран, оксазол, оксазолин, изоксазол, диоксан, тетрагидрофуран и подобные. Примеры гетероциклильных остатков включают, но не ограничены ими, пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, бензимидазолил, тиadiaзолил, бензопиранил, бензотиазолил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил (также исторически называемый тиофенил), бензотиенил, тиаморфолинил, оксадиазолил, триазолил и тетрагидрохинолинил. Следует отметить, что гетероарил представляет собой подгруппу гетероциклов, в которой гетероцикл является ароматическим. Кислородный гетероцикл представляет собой гетероцикл, содержащий по меньшей мере один кислород в кольце; он может содержать дополнительные атомы кислорода, а также другие гетероатомы. Серный гетероцикл представляет собой гетероцикл, содержащий по меньшей мере одну серу в кольце; он может содержать дополнительные атомы серы, как и другие гетероатомы. Кислородный гетероарил представляет собой подвид кислорода, как и другие гетероатомы. Кислородный гетероарил представляет собой подвид кислородного гетероцикла; примеры включают фуран и оксазол. Серный гетероарил представляет собой подвид серного гетероцикла; примеры включают, но не ограничены ими, тиофен и тиазин.

Азотный гетероцикл представляет собой гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота в кольце; он может содержать дополнительные атомы азота, а также другие гетероатомы. Примеры включают, но не ограничены ими, пиперидин, пиперазин, морфолин, пирролидин и тиоморфолин. Азотный гетероарил представляет собой разновидность азотного гетероцикла; примеры включают, но не ограничены ими, пиридин, пиррол и тиазол. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены, если это специально не запрещено.

Термин «гидрокси» означает -ОН.

Используемый в настоящем документе термин «увеличение» или родственные ему термины «повышенный», «улучшение» или «улучшенный» могут относиться к статистически значимому увеличению, и термины «снижение», «подавление» или «ингибирование» к статистически значимому снижению. Во избежание сомнений, увеличение обычно относится к увеличению данного параметра по меньшей мере на 10%, и может включать по меньшей мере увеличение на 20%, увеличение на 30%, увеличение на 40%, увеличение на 50%, увеличение на 60%, увеличение на 70%, увеличение на 80%, увеличение на 90%, увеличение на 95%, увеличение на 97%, увеличение на 99% или даже на 100% по сравнению с контрольным, базовым или предыдущим во времени значением. Ингибирование обычно означает снижение данного параметра по меньшей мере на 10% и может включать по меньшей мере снижение на 20%, снижение на 30%, снижение на 40%, снижение на 50%, снижение на 60%, снижение на 70%, снижение на 80%, снижение на 90%, снижение на 95%, снижение на 97%, снижение на 99% или даже на 100% по сравнению с контрольным значением.

Термин «имино», используемый в настоящем документе, означает =N-.

Используемый в настоящем документе термин «модулировать» означает повышение или понижение активности РР2А. В одном варианте осуществления, соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, могут повышать активность специфических холоферментов РР2А, одновременно снижая активность других гетеротримеров РР2А.

Термин «нитро», используемый в настоящем документе, означает -NO₂.

Термин «необязательно замещенный» может использоваться взаимозаменяемо с термином «незамещенный или замещенный». Термин «замещенный» означает замену одного или нескольких атомов водорода в указанной группе указанным радикалом. В варианте осуществления, 1, 2 или 3 атома водорода замещены указанным радикалом. В случае алкила и циклоалкила, более трех атомов водорода могут быть замещены фтором. В одном варианте осуществления, все доступные атомы водорода могут быть заменены фтором. Два заместителя могут быть соединены вместе с образованием трех-семичленного неароматического карбоцикла или гетероцикла, состоящего из от нуля до трех гетероатомов, например, с образованием метилendiокси или этилендиокси. В одном варианте осуществления, образованное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо представляет собой конденсированное кольцо или спирокольцо.

Вышеупомянутые группы, по отдельности или в составе другого заместителя, сами могут быть необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из них самих и дополнительных заместителей, перечисленных ниже. Кроме того, перечисленные ниже заместители сами могут быть заместителями.

Термин «оксо», когда его называют заместителем, относится к кислороду с двойной связью (=O).

Термины «окси» или «окса», используемые в настоящем документе, означают -O-.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» означает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, коров, собак, кошек, коз, овец, свиней и кроликов. В некоторых вариантах осуществления, пациентом является человек.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» может относиться к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Когда соединения, описанные в настоящем описании, являются основными, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли для соединений, описанных в настоящем описании, включают уксусную, адипиновую, альгиновую, аскорбиновую, аспарагиновую, бензолсульфоновую (безилат), бензойную, борную, масляную, камфорную, камфорсульфоновую, угольную, лимонную, этандисульфоновую, этансульфоновую, этилендиаминтетрауксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глютаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, иодистоводородную, гидроксинафтойную, изетионовую, молочную, лактобионовую, лаурилсульфоновую, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, нафтиленсульфоновую, азотную, олеиновую, памовую, пантотеновую, фосфорную, пивалиновую, полигалактуроновую, салициловую, стеариновую, янтарную, серную, дубильную, винную кислоту, теоклатовую, п-толуолсульфоновую и подобные. Когда соединения содержат кислотную боковую цепь, подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли для соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничены ими, соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, аргинина, N, N'-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, меглумина (N-метилглюкамина) и прокаина. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония и карбоксилатные, сульфатные и фосфонатные анионы, присоединенные к алкилу, имеющему от 1 до 20 атомов углерода.

Термины «предотвратить», «предотвраща» или «профилактика» и другие грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включают профилактику дополнительных симптомов, профилактику основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку

развития заболевания или состояния и предназначены для профилактики. Эти условия также включают достижение профилактической пользы. Для профилактической пользы, композиции необязательно вводят индивидууму, подверженному риску развития конкретного заболевания, индивидууму, у которого наблюдается один или несколько физиологических симптомов заболевания, или индивидууму, подверженному риску повторного возникновения заболевания.

Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из одних и тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющих разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение рассматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой накладываются друг на друга зеркальные отображения.

Термины «сульфонат», «сульфиновая кислота» и «сульфиновый», используемые в настоящем документе, означают группу $-SO_3H$ и ее анион, поскольку сульфоновая кислота используется при образовании соли.

Термин «сульфанил», используемый в настоящем документе, означает $-S-$.

Термин «сульфинил», используемый в настоящем документе, означает $-S(=O)-$.

Термин «сульфонил», используемый в настоящем документе, означает $-S(=O)_2-$.

Термин «сульфонамидо» (сульфинамоил; амид сульфоновой кислоты; сульфонамид) означает $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(\text{алкил})$, $-S(=O)_2N(\text{алкил})_2$, где алкил независимо представляет собой аминозаместитель, как определено для алкиламиногрупп. Примеры сульфонамидных групп включают, но не ограничены ими, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ и $-S(=O)_2NHPH$.

Термин «сульфонимидамид», можно понимать как относящийся к группе $-NHS((=O)(NR^{18}))-$.

Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различной энергии, которые взаимопревращаются через низкий энергетический барьер. Некоторые неограничивающие примеры протонных таутомеров (также известных как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения посредством миграции протона, такие как изомеризация кето-енол и имин-енамин. Валентные таутомеры включают взаимнопревращения путем реорганизации некоторых связывающих электронов. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, входят в объем изобретения.

Термины «тиа» и «тио», используемые в настоящем документе, относятся к группе $-S-$ или простому эфиру, где кислород заменен серой. Окисленные производные тиогруппы, а именно сульфинил и сульфонил, включены в определение тиа и тио.

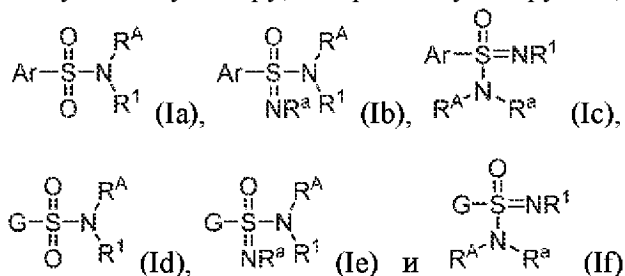
Термины «лечить», «лечение» или «лечение» и другие грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включают облегчение, ингибирование или уменьшение симптомов, уменьшение или ингибирование тяжести, задержку начала, задержку рецидива, ослабление или облегчение заболевания или

симптомов состояния, облегчение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, *например*, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или купирование симптомов заболевания или состояния. Термины дополнительно включают достижение терапевтической пользы. Под терапевтической пользой подразумевают искоренение или облегчение лежащего в основе нарушения, подлежащего лечению, и/или искоренение или улучшение одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с лежащим в основе нарушением, так что у человека наблюдается улучшение.

Если не указано иное, структуры соединений по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, также подразумевают включение всех стереоизомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и цис-транс-изомерных) формы структуры; например, R и S конфигураций для каждого асимметричного центра, (Z) и (E) изомеров двойных связей, и (Z) и (E) конформационных изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и цис-транс-изомерные (или конформационные) смеси настоящих соединений входят в объем настоящего описания. Конфигурация любой двойной связи углерод-углерод, представленная в настоящем документе, выбрана только для удобства и не предназначена для обозначения конкретной конфигурации; таким образом, двойная связь углерод-углерод, условно обозначенная в настоящем документе как транс, может быть цис, транс или смесью этих двух в любой пропорции. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, находятся в пределах объема настоящего описания. Кроме того, соединения по настоящему описанию могут существовать как в не сольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными не сольватированным формам.

Соединения

В некоторых вариантах осуществления настоящее описание относится к соединению формулы (I) или его соли, сольвату, энантиомеру, диастереоизомеру, изотопологу или таутомеру, выбранному из группы, состоящей из:



где:

Ar представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-

C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 аминоалкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_2-C_{10} гетероарила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилокси, галогена, OH, NH_2 , CN, NO_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$,

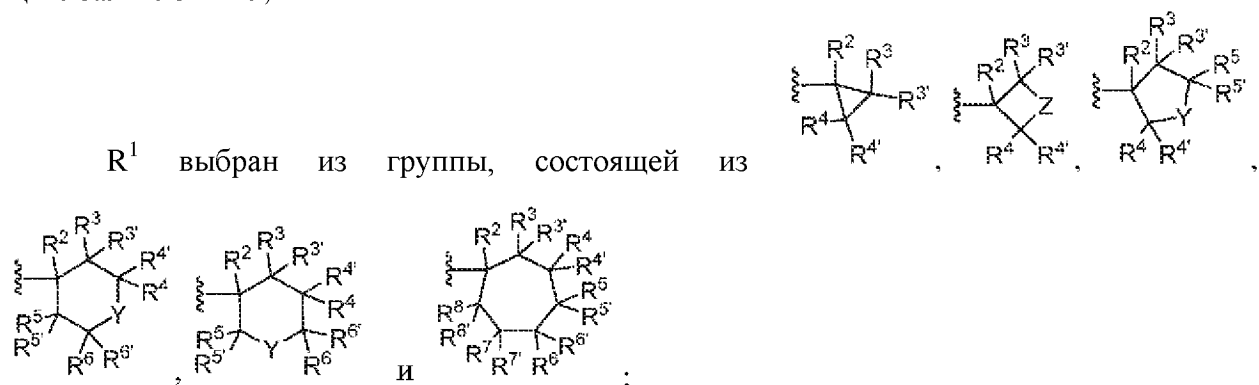
где каждый C_6-C_{10} арил, C_2-C_{10} гетероарил, или C_6-C_{10} арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, и

где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

G представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, фенила, галогена, OH, NH_2 , CN, NO_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где фенил в G необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, и

где два заместителя в G могут быть объединены с получением C_3-C_8 циклоалкила, который представляет собой спиро, конденсированный или мостиковый с C_3-C_8 циклоалкилом в G;



R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} гетероциклила, необязательно замещенного C_1-C_6 аминоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкоксиалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкенила, $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где каждый необязательный заместитель в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, $-C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2-C_6-C_{10}$ арил и $-S(=O)_2-C_2-C_{10}$ гетероарила;

$R^3, R^3', R^4, R^4', R^5, R^5', R^6, R^6', R^7, R^7', R^8$ и R^8' каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, гидроксила, C_1-C_4 галогеналкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_6 гетероциклила,

необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного фенокси,

где каждый необязательный заместитель в гетероциклиле, фениле или фенокси представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, галогена, OH, C(=O)OR^a и C(=O)N(R^a)(R^a),

где два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸ и R^{8'}, могут быть объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила и необязательно замещенного C₂-C₁₀ гетероциклила,

где два соседних заместителя, выбранные из R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸ и R^{8'}, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C₃-C₈ циклоалкила, необязательно замещенного C₂-C₁₀ гетероциклила и необязательно замещенного фенила;

где два заместителя, выбранные из R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸ и R^{8'}, которые разделены двумя - пятью атомами углерода, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C₄-C₇ циклоалкила и необязательно замещенного C₄-C₈ гетероциклила;

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b и -S(=O)₂-необязательно замещенного фенила,

где каждый необязательный заместитель в фениле, бензиле или -S(=O)₂-фениле независимо представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, гидроксила и -NH-C(=O)R^a;

R^{10'} выбран из группы, состоящей из замещенного фенила, замещенного бензила, -C(=O)-необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, где бензил или фенил в R^{10'} замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃ галогеналкила, OH и N(R^a)(R^b) и где алкил в R^{10'} замещен по меньшей мере одним фенильным заместителем;

Y выбран из группы, состоящей из C(R^a)(R^a), C=O, NR¹⁰, NR^{10'} и O,

где если Y представляет собой C(R^a)(R^a) и R² представляет собой необязательно замещенный фенил, то Ar содержит C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, замещенный по меньшей мере одним трифторметокси заместителем;

Z выбран из группы, состоящей из C=O, NR¹⁰, NR^{10'}, O и S;

R^A представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, бензила и C₆-C₁₀ арила; и

каждый случай R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного нафтила, где C_1-C_6 алкил, бензил, фенил, или нафтил в R^b независимо необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, OR^a , CN, NO_2 , $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

где в (Ia), (Ib) и (Ic), применяется по меньшей мере одно из следующих:

а) R^2 представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила;

б) по меньшей мере один из R^3 и $R^{3'}$ представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила;

с) по меньшей мере один из R^3 , $R^{3'}$, R^4 и $R^{4'}$ представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила, где один из Y и Z присутствует, и один из Y и Z выбран из группы, состоящей из $C=O$, NR^{10} и O, где R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, необязательно замещенного бензила, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила;

д) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила или C_2-C_6 гетероциклила, где циклоалкил или гетероциклил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$,

е) два соседних заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_{10} гетероциклила или фенила, где циклоалкил, гетероциклил, или фенил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

ф) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила или C_2-C_6 гетероциклила, и два соседних заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_{10} гетероциклила или фенила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила или фенила

независимо обязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

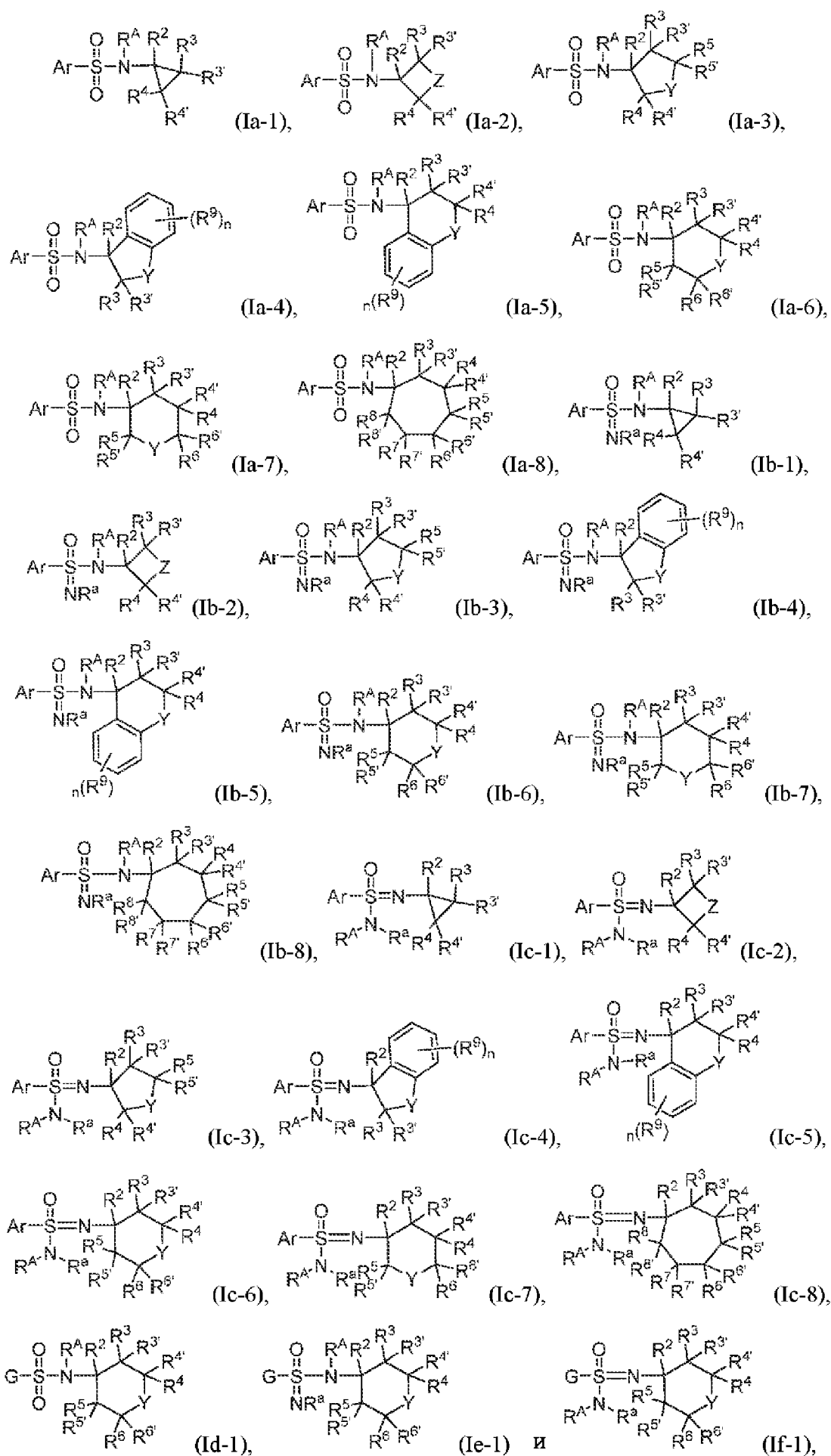
g) Y представляет собой $N(R^{10'})$ и каждый из R^4 , R^4' , R^6 и R^6' , если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, C_1 - C_4 галогеналкила, фенила и фенокси;

h) по меньшей мере один из R^2 , R^3 , R^3' , R^4 и R^4' представляет собой обязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероцикл, где каждый необязательный заместитель в циклоалкиле или гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, OR^a , $N(R^a)(R^b)$, $C(=O)R^a$ и $C(=O)OR^a$; и

i) R^2 выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного C_1 - C_6 галогеналкила, обязательно замещенного C_2 - C_6 аминоалкила и обязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, где каждый необязательный заместитель галогеналкила, аминоалкила и алкинила в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)(R^a)$, $S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила и $S(=O)_2$ -необязательно замещенного C_2 - C_{10} гетероарила.

В определенных вариантах осуществления, C_6 - C_{10} арил или C_2 - C_{10} гетероарил, замещенный по меньшей мере одним трифторметильным заместителем, представляет собой трифторметилфенил. В определенных вариантах осуществления, трифторметилфенил представляет собой 4-трифторметилфенил.

В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



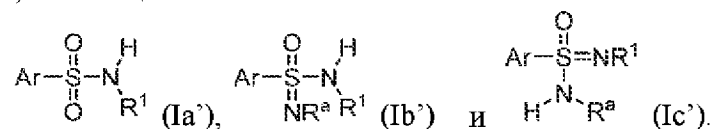
где:

каждый случай R^9 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 галогеналкокси; и

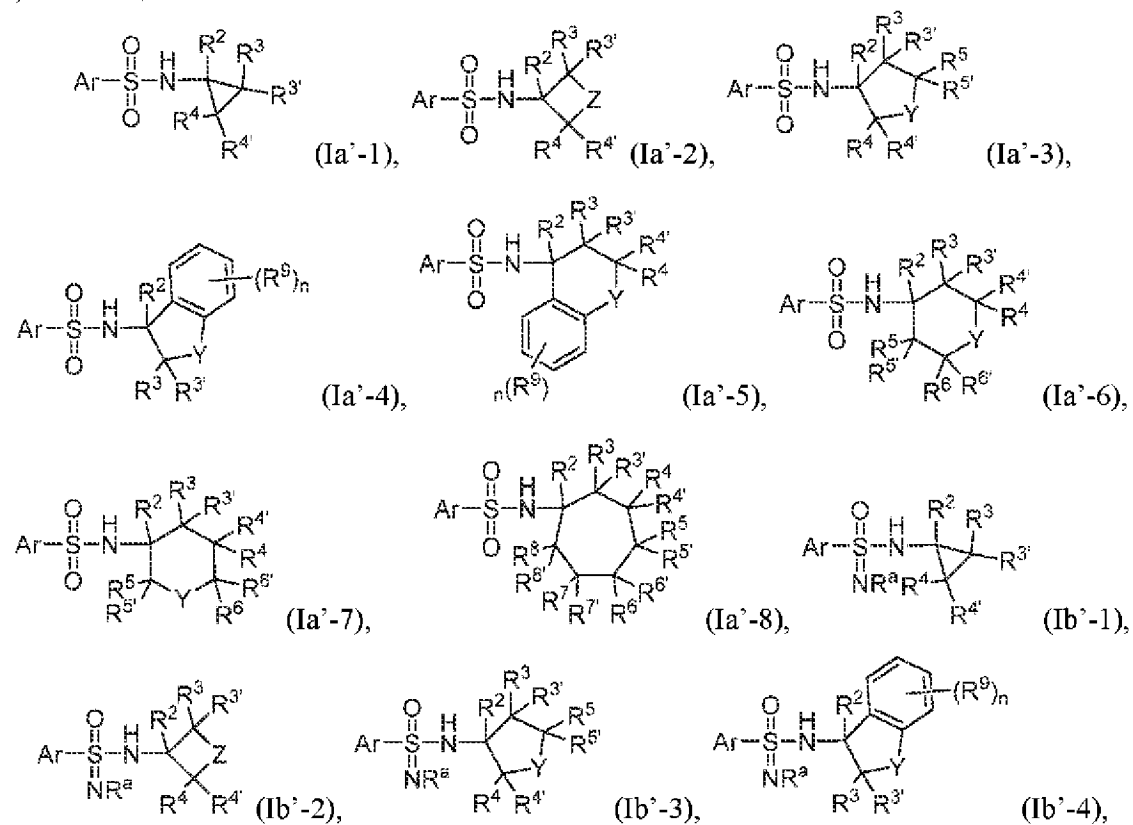
n равно целому числу, выбранному из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

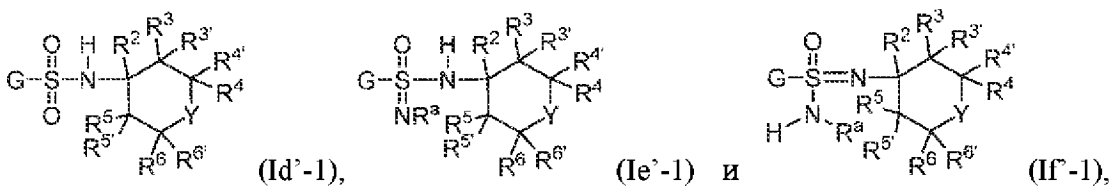
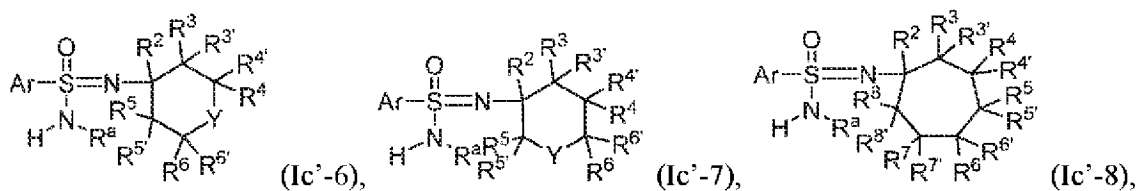
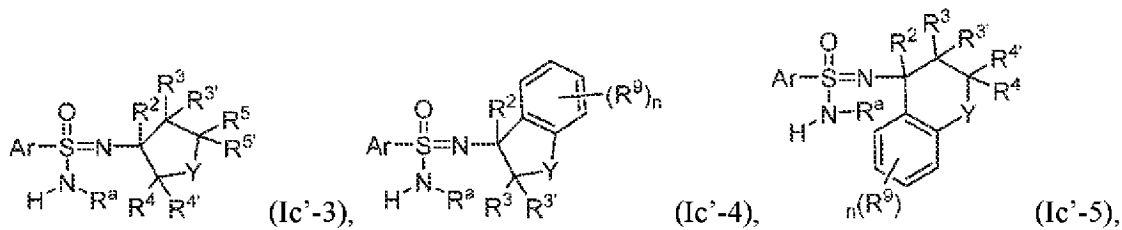
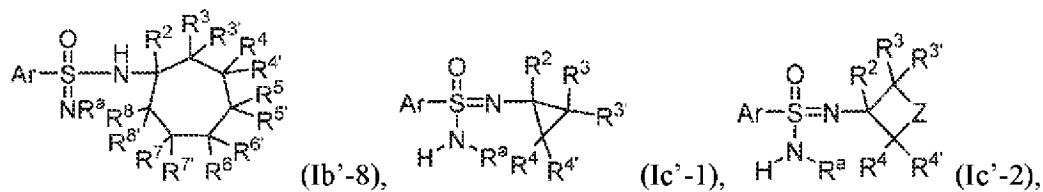
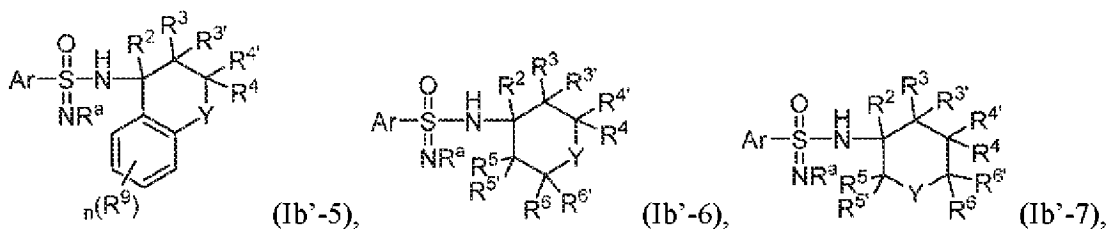
В определенных вариантах осуществления, R^A представляет собой H. В определенных вариантах осуществления, R^A представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



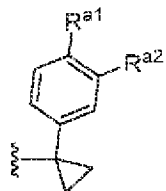


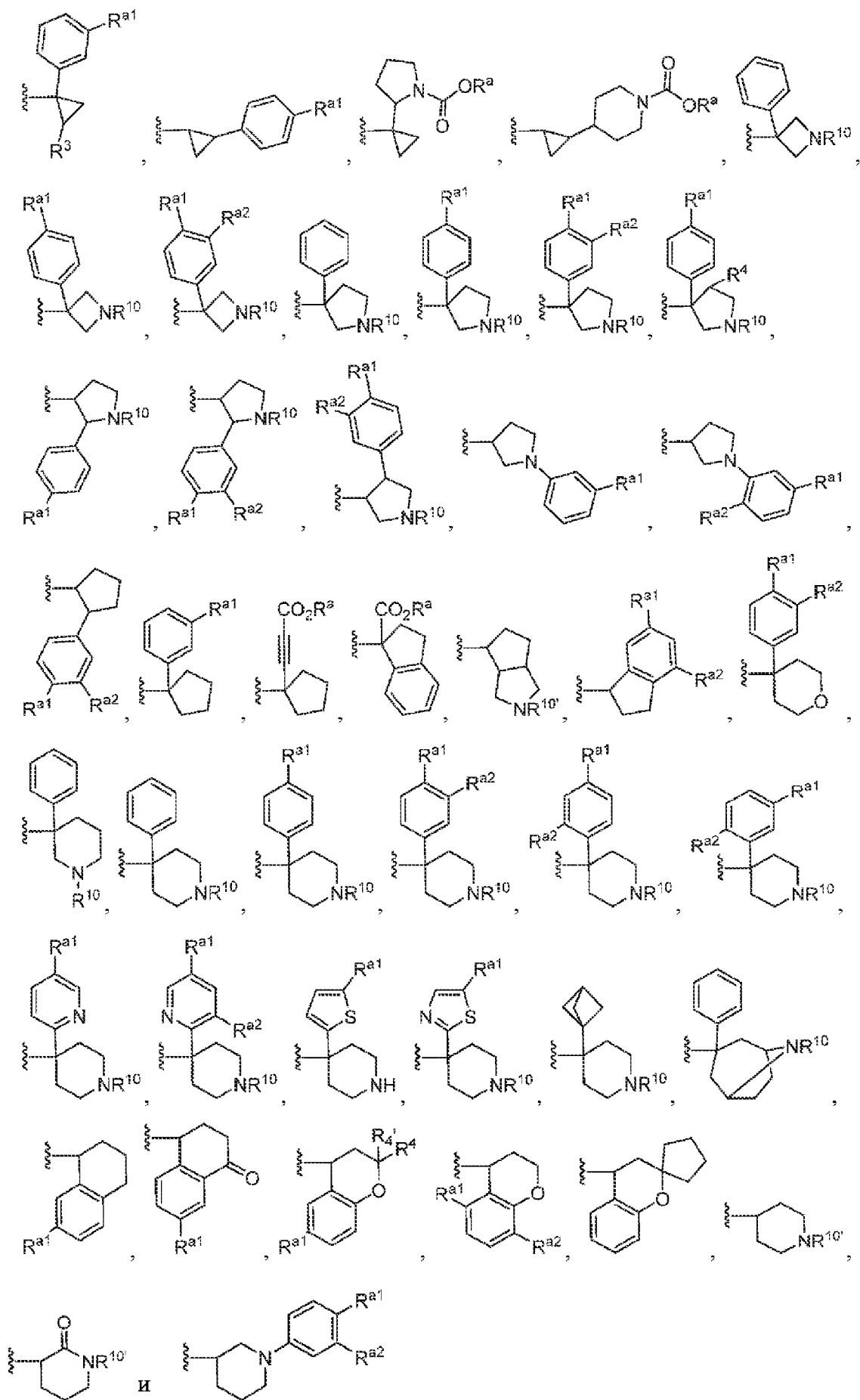
где:

каждый случай R^9 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_3 галогеналкокси; и

n равно целому числу, выбранному из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

В определенных вариантах осуществления, R^1 выбран из группы, состоящей из





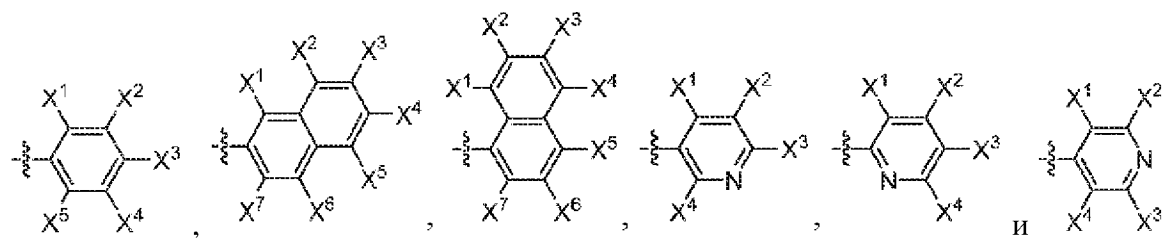
где R^{a1} и R^{a2} каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1 - C_3

алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси и C₁-C₃ галогеналкокси.

В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой F. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой Cl. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой Br. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой Me. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой CHF₂. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой CF₃. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой OMe. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой OEt. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой OCF₃. В определенных вариантах осуществления, R^{a1} представляет собой OCF₂H.

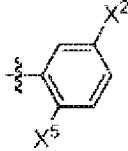
В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой F. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой Cl. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой Br. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой Me. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой CHF₂. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой CF₃. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой OMe. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой OEt. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой OCF₃. В определенных вариантах осуществления, R^{a2} представляет собой OCF₂H.

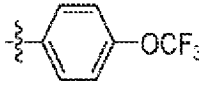
В определенных вариантах осуществления, Ar выбран из группы, состоящей из

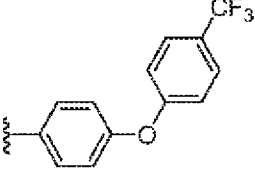


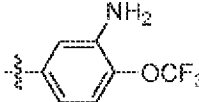
X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶ и X⁷ каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, F, Cl, N(R^a)(R^b), OR^b, -C(=O)OR^a, -C(=O)N(R^a)(R^a), NH₂, OH, NO₂, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ галогеналкокси и фенила.


В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-1) или (Ia'-1), где по меньшей мере два из R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-2) или (Ia'-2), где по меньшей мере два из R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-3) или (Ia'-3), где по меньшей мере четыре из R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵ и R^{5'} представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-4) или (Ia'-4), где по меньшей мере один из R³ и R^{3'} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-5) или (Ia'-5), где по меньшей мере два из R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} представляют собой H. В определенных вариантах осуществления, соединение формулы

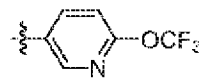
определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

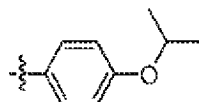
определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

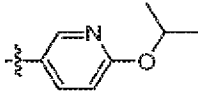
определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

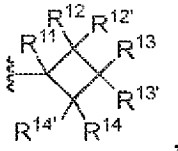
определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой  В

В определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой 1-нафтил. В определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой 2-нафтил. В определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой 2-пиридил. В определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой 3-пиридил. В определенных вариантах осуществления, Ag представляет собой 4-пиридил.

В определенных вариантах осуществления, G представляет собой:

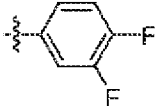
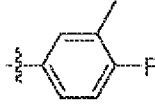
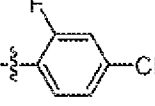
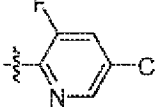
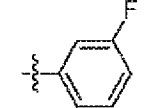
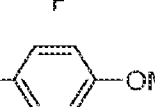
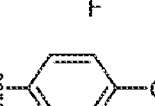
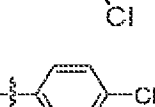
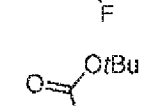
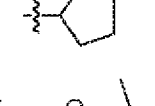
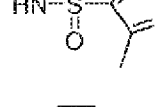
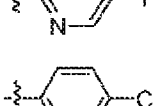
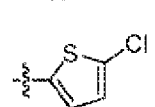
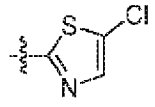


где:

R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и необязательно замещенного фенила,

где каждый необязательный заместитель в фениле представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, OH, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$, и

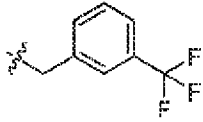
где R^{11} и R^{13} или R^{11} и $R^{13'}$ необязательно могут объединяться с атомами, с которыми они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила.

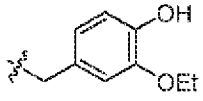
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах
- осуществления, R^2 представляет собой  . В определенных вариантах

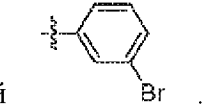
осуществления, $R^{8'}$ представляет собой F.

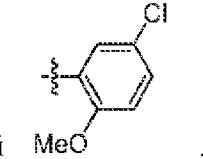
В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой NR^{10} . В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой NH.

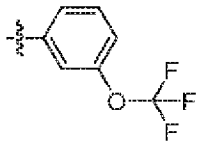
В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой 3-метилбутил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой *трет*-бутил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой 3-оксетанил. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $-C(=O)CH_2CH(CH_3)_2$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $-C(=O)Ot-Bu$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой $S(=O)_2Me$. В определенных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой бензил. В определенных вариантах

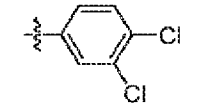
осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

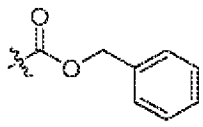
осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

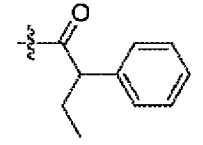
осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

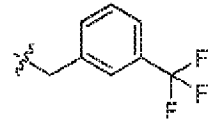
осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^{10} представляет собой  . В определенных вариантах

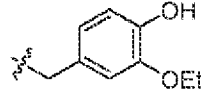


В определенных вариантах осуществления, Y представляет собой $NR^{10'}$.

В определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



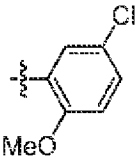
В определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



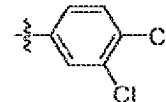
определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



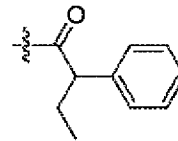
определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



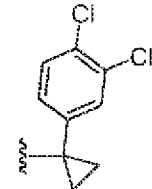
определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



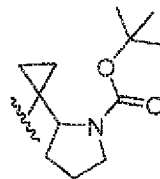
определенных вариантах осуществления, $R^{10'}$ представляет собой



В определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



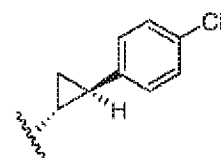
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

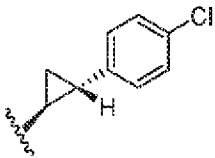


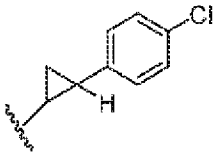
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

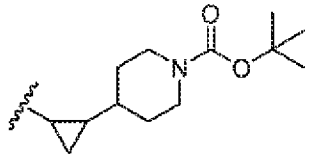


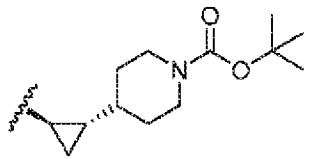
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

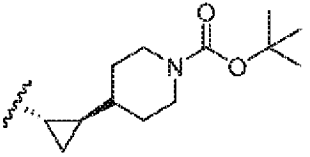


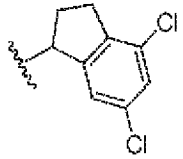
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

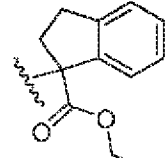
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

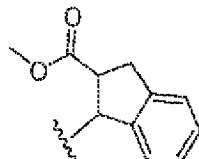
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

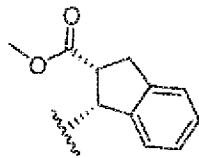
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

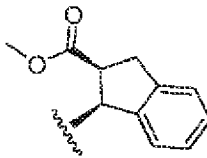
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

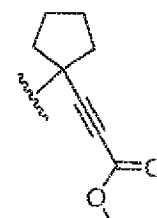
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

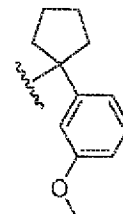
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



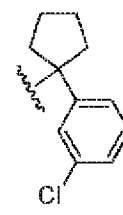
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



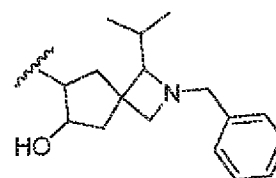
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



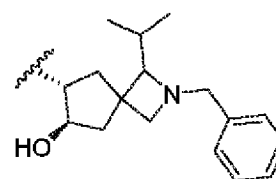
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



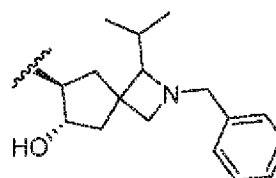
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



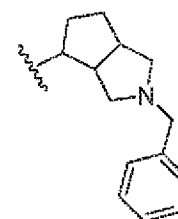
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



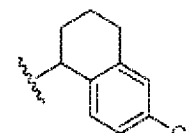
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



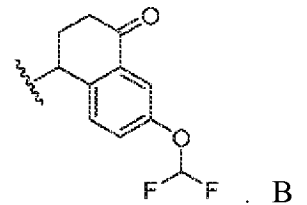
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

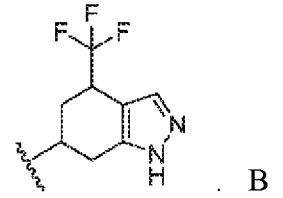


. В

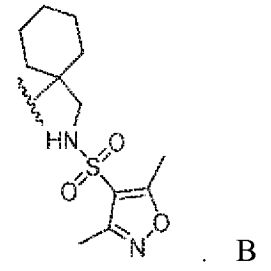
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



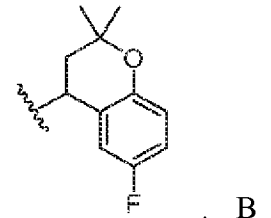
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



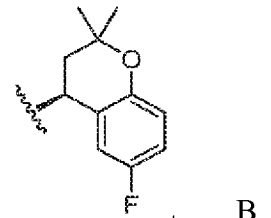
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



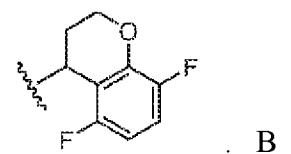
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



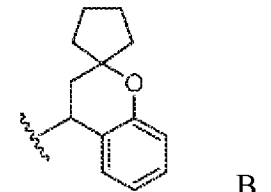
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



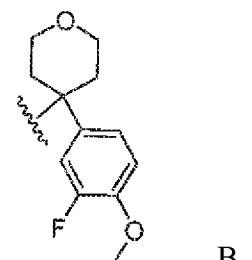
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

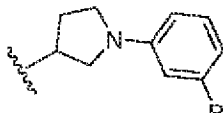


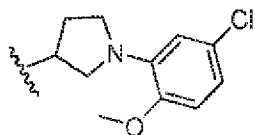
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

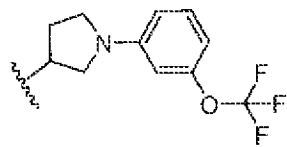


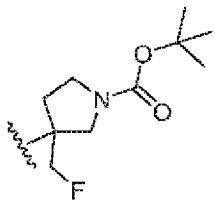
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

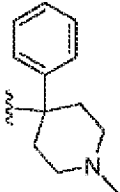


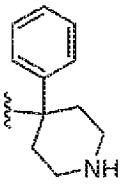
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

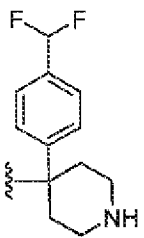
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

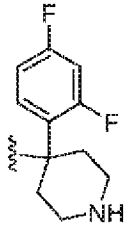
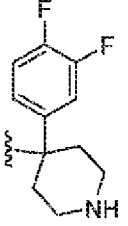
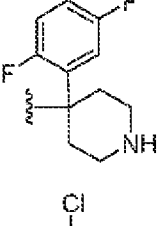
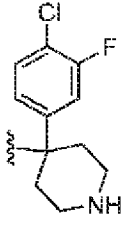
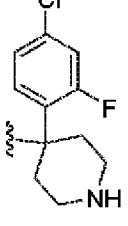
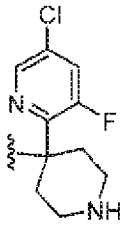
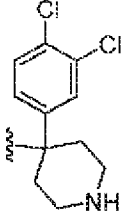
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

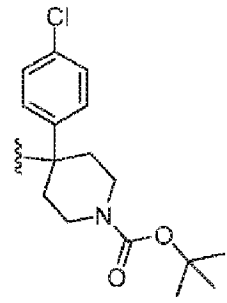
определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

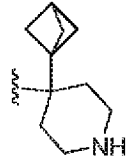
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой  В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



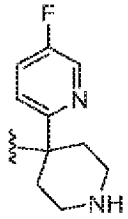
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



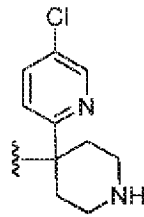
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



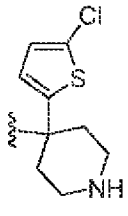
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



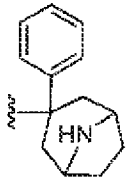
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



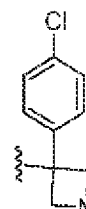
. В

определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

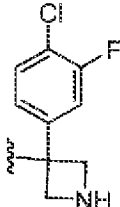


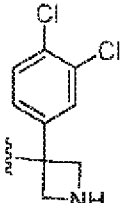
. В


определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой

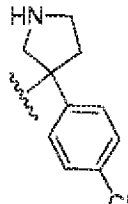


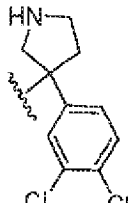
. В определенных

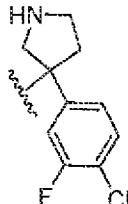
вариантах осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах


осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

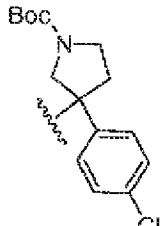
осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

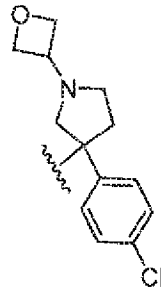
осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

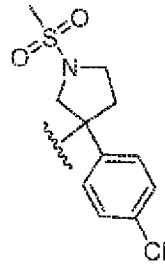
осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой  . В определенных вариантах

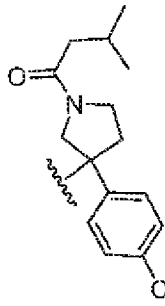
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



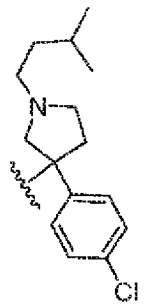
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



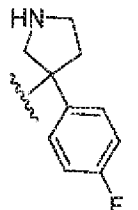
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



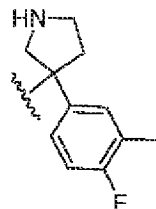
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



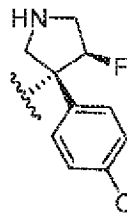
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



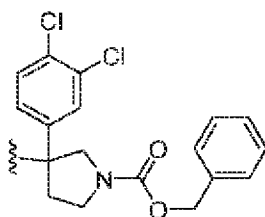
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



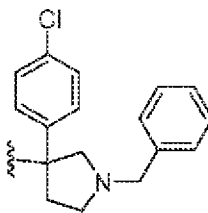
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



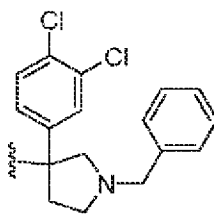
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



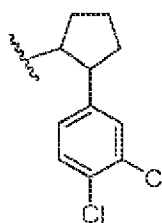
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



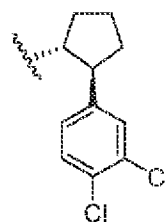
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах

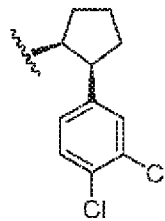


осуществления, R^1 представляет собой



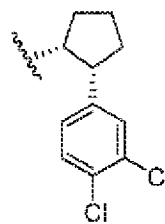
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



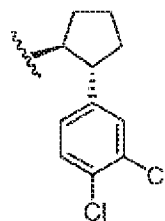
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



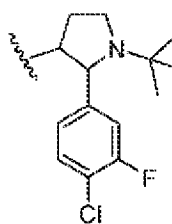
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



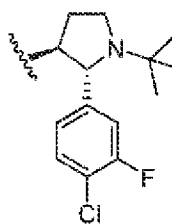
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



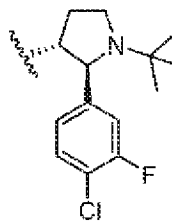
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



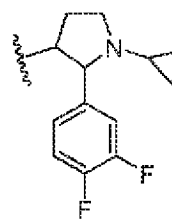
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



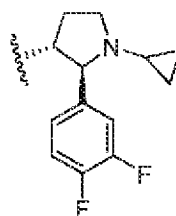
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



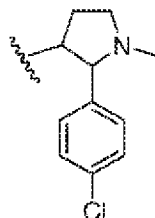
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



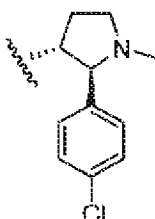
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



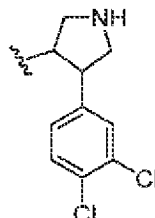
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



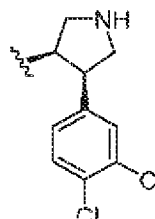
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



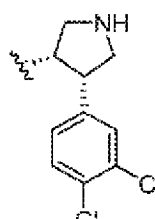
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой



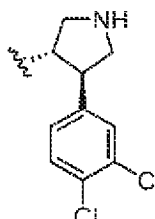
. В определенных вариантах

осуществления, R^1 представляет собой

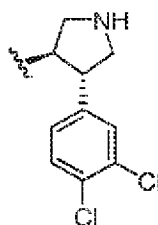


. В определенных вариантах

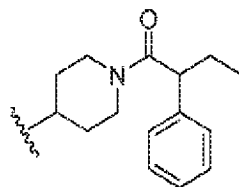
осуществления, R^1 представляет собой



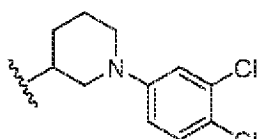
. В определенных вариантах



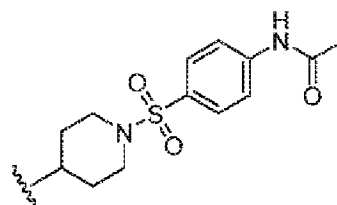
осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах



осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах

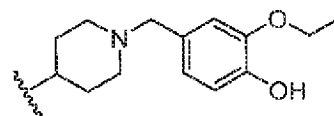


осуществления, R^1 представляет собой . В определенных вариантах

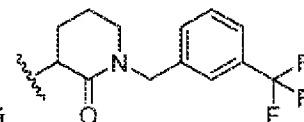


осуществления, R^1 представляет собой . В определенных

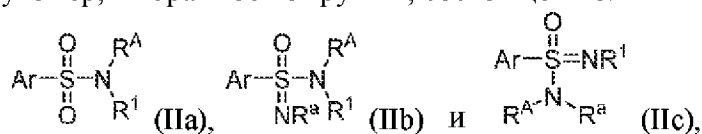
вариантах осуществления, R^1 представляет собой . В



определенных вариантах осуществления, R^1 представляет собой



В определенных вариантах осуществления, настоящее описание предлагает соединение формулы (II) или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, выбранное из группы, состоящей из:



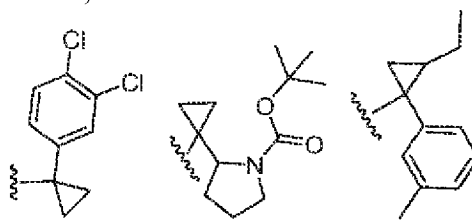
где:

Ar представляет собой C_6-C_{10} арил или C_2-C_{10} гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 аминоалкила, C_1-C_6 гидроксилалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_2-C_{10} гетероарила, C_6-C_{10} арила, C_6-C_{10} арилокси, галогена, OH, NH_2 , CN, NO_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$,

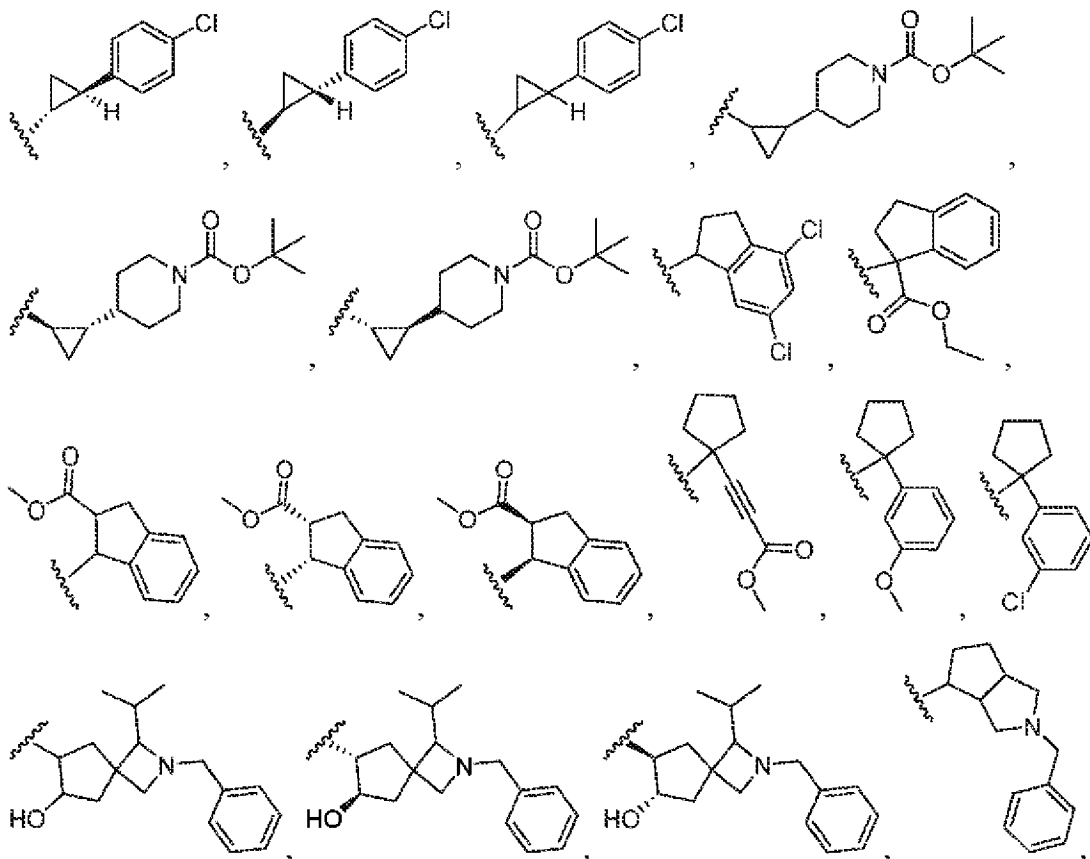
где каждый C_6-C_{10} арил, C_2-C_{10} гетероарил или C_6-C_{10} арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$, и

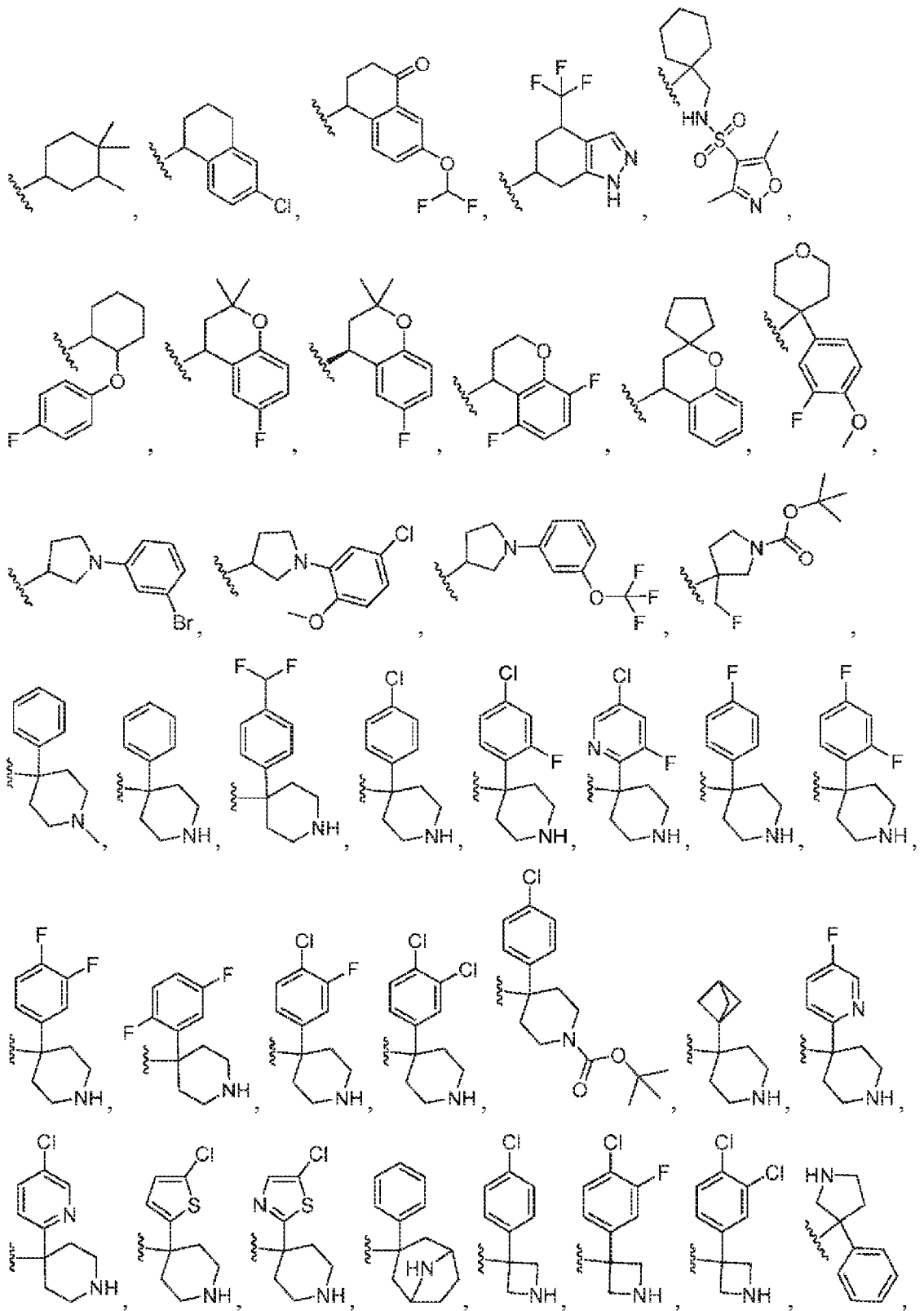
где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

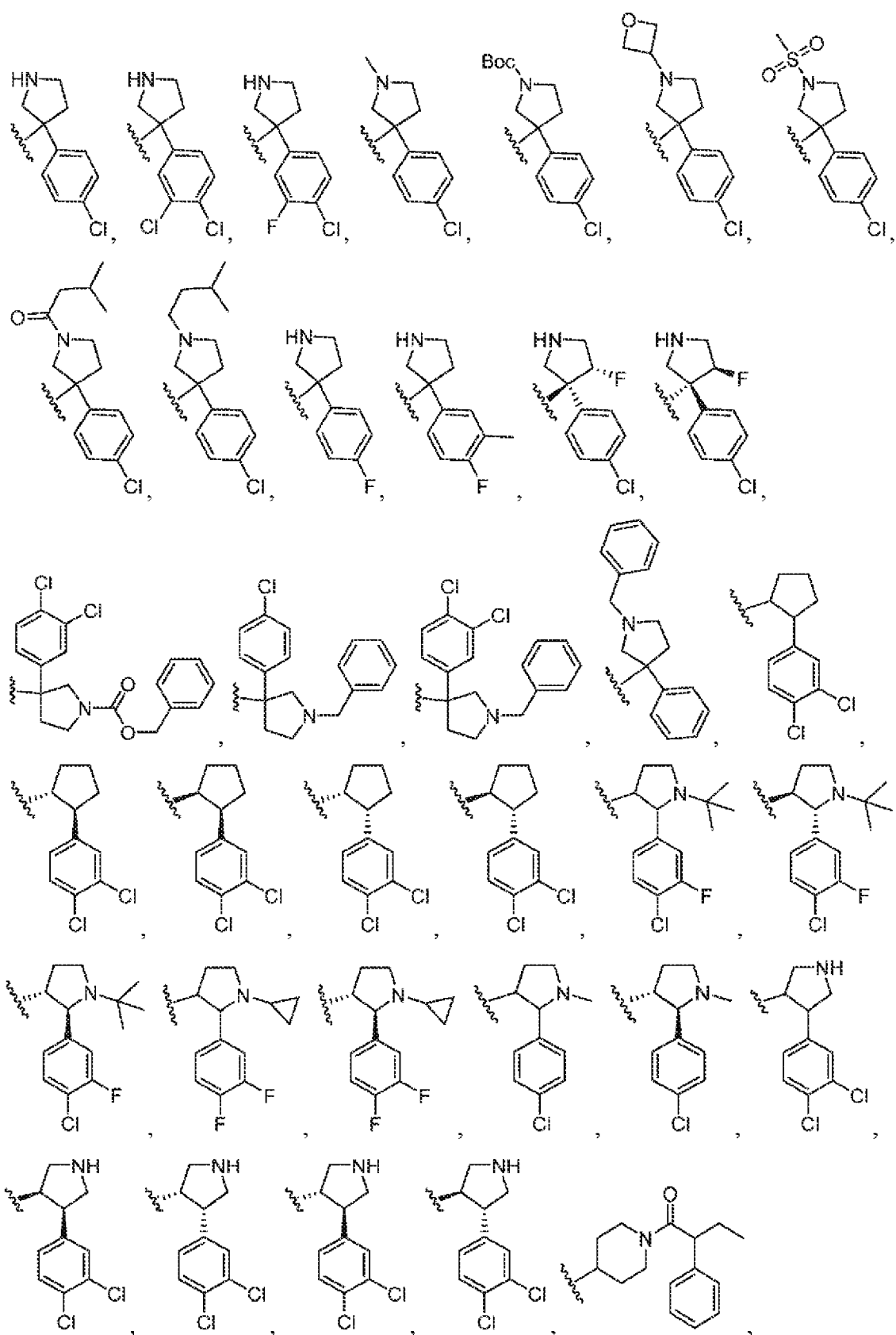
R^A представляет собой H или C_1-C_6 алкил; и

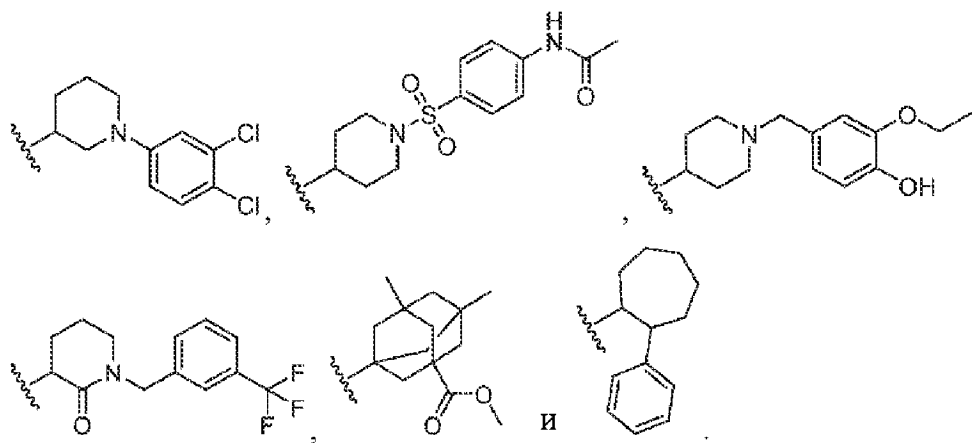


R^1 выбран из группы, состоящей из



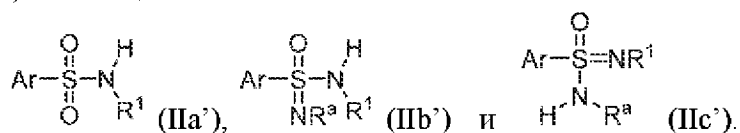




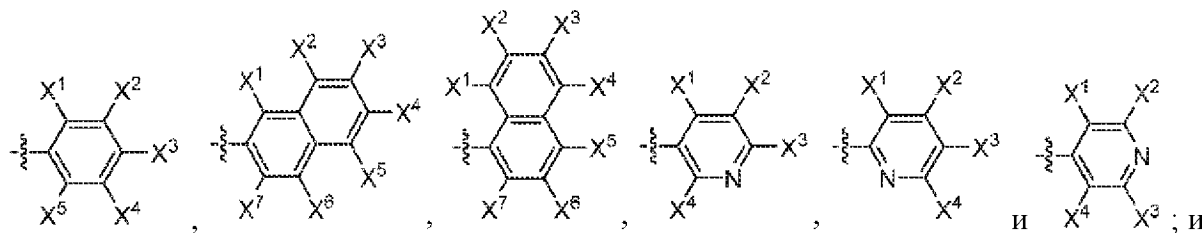


В определенных вариантах осуществления, R^A представляет собой H. В определенных вариантах осуществления, R^A представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления, соединение формулы (II) выбран из группы, состоящей из:

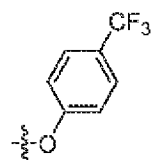


В определенных вариантах осуществления, Ar выбран из группы, состоящей из

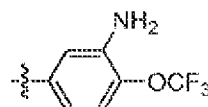


где $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, F, Cl, $N(R^a)(R^b)$, OR^b , $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, NH_2 , OH, NO_2 , C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси и фенила.

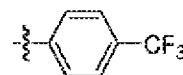
В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если присутствует, представляет собой $O(CH(CH_3)_2)$. В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если присутствует, представляет собой OCF_3 . В определенных вариантах осуществления, по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если присутствует, представляет собой



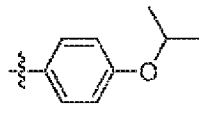
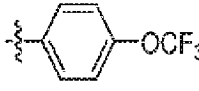
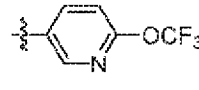
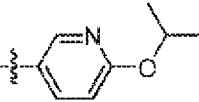
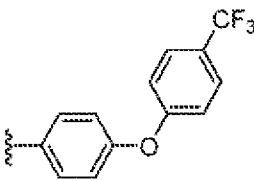
В определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой



В определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой



В

- определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой  В
- определенных вариантах осуществления, Ar представляет собой  .

В определенных вариантах осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей из:

- N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- трет-бутил 4-(2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
- трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
- N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(1-(3-этокси-4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- трет-бутил 3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
- N-(1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-(1-(3-хлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- метил 3-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопентил)пропиолата;

N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-метоксифенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3,5-диметил-N-((1-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклогексил)метил)изоксазол-4-сульфонамида;
 N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-
 ил)бензолсульфонамида;
 N-(2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата;
 N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;

N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 рац N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;

N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N'-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-сульфонамида;
 3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и
 N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

В определенных вариантах осуществления, соединение выбрана из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2R,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-((1R,2R)-2-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 4-((1R,2S)-2-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 (R)-трет-бутил 2-(1-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (R)-3-(фторметил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2R,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6R,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6R,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((3R,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (R)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)ирролидин)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-фторфенил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-фторфенил)ирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-((3R,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3R,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и
 (R)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

В определенных вариантах осуществления, соединение выбрано из группы, состоящей из:

(S)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-((1S,2S)-2-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 4-((1S,2R)-2-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 (S)-трет-бутил 2-(1-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (S)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (S)-3-(фторметил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2S,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6S,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6S,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-этил-1-(м-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-этил-1-(м-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((3S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил (S)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;

N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((3S,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и

(S)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

В определенных вариантах осуществления, соединение выбрано из группы,

состоящей из:

- N-(4-((4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамида;
- метил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;
- метил (1R,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;
- метил (1R,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;
- метил (1S,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;
- метил (1S,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;
- N-(2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1R,2R)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1R,2S)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1S,2S)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1S,2R)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- 4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- (R)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- (S)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- 4-(трифторметокси)-N-((1R,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- 4-(трифторметокси)-N-((1R,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- 4-(трифторметокси)-N-((1S,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- 4-(трифторметокси)-N-((1S,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
- N-(2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1R,2R)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1R,2S)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1S,2S)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- N-((1S,2R)-2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
- этил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;
- этил (R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;
- этил (S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;

метил 3,5-диметил-7-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)адамантан-1-карбоксилата;

N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-(4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4R,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4R,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4S,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4S,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

Соединения по изобретению могут обладать одним или несколькими стереоцентрами, и каждый стереоцентр может существовать независимо либо в (R), либо в (S) конфигурации. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Описанные в настоящем документе соединения включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают описанными в настоящем документе терапевтически полезными свойствами. Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, включая, в качестве неограничивающего примера, разделением рацемической формы с помощью методов перекристаллизации, синтеза из оптически активных исходных материалов, хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы. Соединение, проиллюстрированное в настоящем документе рацемической формулой, дополнительно представляет любой из двух энантиомеров или их смеси, или в случае, когда присутствуют два или несколько хиральных центров, все диастереомеры или их смеси.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению существуют в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, перечисленных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают меченые изотопами соединения, в которых один или несколько атомов замещены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся

от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (т.е. изотопологи). Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S . В некоторых вариантах осуществления, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую химическую стабильность. Меченные изотопами соединения получают любым подходящим способом или процессами с использованием подходящего меченого изотопами реагента вместо не меченого реагента, используемого в противном случае.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Во всех вариантах осуществления, предложенных в настоящем документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения по изобретению могут содержать любые заместители или комбинации заместителей, представленные в настоящем документе.

Соли

Соединения, описанные в настоящем документе, могут образовывать соли с кислотами или основаниями, и такие соли включены в настоящее изобретение. Термин «соли» охватывает аддитивные соли свободных кислот или оснований, которые применимы в способах изобретения. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, профили токсичности которых находятся в диапазоне, позволяющем использовать их в фармацевтических целях. В некоторых вариантах осуществления, соли представляют собой фармацевтически приемлемые соли. Тем не менее, фармацевтически неприемлемые соли могут обладать такими свойствами, как высокая кристалличность, которые полезны в практике настоящего изобретения, например, в процессе синтеза, очистки или составления соединений, полезных в способах настоящего изобретения.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примеры неорганических кислот включают сульфат, гидросульфат, хлористоводородную, бромистоводородную, иодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты (включая гидрофосфат и дигидрофосфат). Соответствующие органические кислоты могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилалифатических, гетероциклических, карбоновых и сульфоновых классов органических кислот, примеры которых включают муравьиную, уксусную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую, 4-гидроксибензойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (или памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, сульфаниловую, 2-

гидроксидансульфоновою, трифторметансульфоновою, р-толуолсульфоновою, циклогексиламиносульфоновою, стеариновую, альгиновую, β-гидроксимасляную, салициловую, галактаровую, галактуроновою кислоту, глицерофосфоновые кислоты и сахарин (*например*, сахаринат, сахарат). Соли могут состоять из фракции одного, одного или более чем одного молярного эквивалента кислоты или основания по отношению к любому соединению по изобретению.

Подходящие фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений по изобретению включают, например, соли аммония и соли металлов, включая соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и переходных металлов, такие как, например, соли кальция, магния, калия, натрия и цинка. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли также включают органические соли, полученные из основных аминов, таких как, например, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин (или N-метилглюкамин) и прокаин. Все эти соли могут быть получены из соответствующего соединения путем реакции, например, соответствующей кислоты или основания с этим соединением.

Синтез

Настоящее изобретение дополнительно предлагает способы получения соединений по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с описанными в настоящем документе процедурами из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко полученных промежуточных соединений, используя стандартные методы и процедуры синтеза, известные специалистам в данной области техники. Стандартные методы и процедуры синтеза для получения органических молекул и преобразований и манипуляций с функциональными группами можно легко получить из соответствующей научной литературы или стандартных учебников в этой области техники.

Понятно, что там, где даны типовые или предпочтительные условия процесса (*т.е.* температуры реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление и так далее), можно также использовать другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисты в области органического синтеза поймут, что природа и порядок представленных стадий синтеза могут варьироваться с целью оптимизации образования соединений, описанных в настоящем документе.

Описанные в настоящем документе процессы можно отслеживать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматография, такая как жидкостная хроматография высокого давления (ВЭЖХ), газовая

хроматография (ГХ), гель-проникающая хроматография (ГПХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может легко определить специалист в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, у Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), полное описание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Реакции или процессы, описанные в настоящем документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно по существу не реакционноспособны с реагентами, промежуточными соединениями и/или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, *т.е.* температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, можно выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, синтезированные с использованием описанных в настоящем документе способов, могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода, что приводит к образованию двух или нескольких изомеров. Абсолютную стереохимию можно изобразить с помощью клиновидных связей (жирные или параллельные линии). В некоторых вариантах осуществления, продукт, образующийся в любой из описанных реакций, может представлять собой рацемат. Если образуется рацемат, изомеры, составляющие рацемат, могут быть разделены с использованием любого подходящего способа хирального разделения, известного специалисту в данной области техники. Подходящие способы хирального разделения включают, но не ограничены ими, сверхкритическую жидкостную хроматографию (СЖХ), хиральную ВЭЖХ, кристаллизацию, дериватизацию или любую их комбинацию.

Как описано в настоящем документе, «Энантиомер I» или «Диастереомер I» относится к первому энантиомеру или диастереомеру, элюированному из хиральной колонки в конкретных хиральных аналитических условиях, подробно описанных для указанного(ых) соединения(ий); и «Энантиомер II» или «Диастереомер II» относится ко второму энантиомеру или диастереомеру, элюированному из хиральной колонки в конкретных хиральных аналитических условиях, подробно описанных для указанного(ых) соединения(ий). Такая номенклатура не подразумевает и не придает какой-либо конкретной относительной и/или абсолютной конфигурации для этих соединений.

В некоторых вариантах осуществления, разделение изомеров, образующихся в одной или нескольких отдельных реакциях, может потребовать образования производного до хирального разделения. Неограничивающим примером дериватизации является защита одной или нескольких функциональных групп, присутствующих в соединении, с

использованием известных защитных групп (таких как сложные эфиры, амиды, карбаматы, простые эфиры и т.д.) с последующим разделением изомеров подходящим способом. Желаемое соединение в конечном итоге получают путем удаления защитной группы.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и формулы (II). Специалист в данной области техники поймет, что методики и/или способы синтеза соединения формулы (I) во многих случаях могут быть применимы к синтезу соединения формулы (II) и *наоборот*.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию, имеющие структуру формулы (I), содержат сульфонамид формулы (Ia'), который можно получить, как описано в настоящем документе. Соединение формулы (Ia'), где Ar, A и R² определены в объеме настоящего описания, получают из соответствующего арилсульфонилхлорида **1-1** и амина **1-2** в присутствии основания и растворителя. (Схема 1). Подходящим основанием для сульфонилирования является Et₃N. Подходящим растворителем для сульфонилирования является CH₂Cl₂.

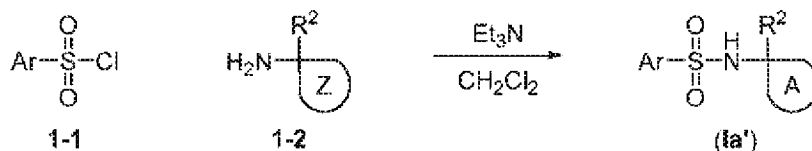


Схема 1.

В некоторых вариантах осуществления, каждое из соединений арилсульфонилгалогенида (**1-1**) и/или амина (**1-2**) коммерчески доступно. В других вариантах осуществления, по меньшей мере один из арилсульфонилгалогенида и амина синтезируют с использованием способов синтеза, известных специалисту в данной области техники.

В общем, соединение формулы (Ia'), которое представляет собой соединение формулы **2-6**, где v равно 1 или 2, w равно 0 или 1, R представляет собой фенил, необязательно замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃ алкокси и трифторметила, X представляет собой галоген, выбранный из группы, состоящей из Cl и Br, и PG представляет собой защитную группу, включающую, но не ограниченную ими, бензил (Bn), *трет*-бутилоксикарбонил (Boc) и бензилоксикарбонил (Cbz), можно получить согласно синтезу, представленному на схеме 2.

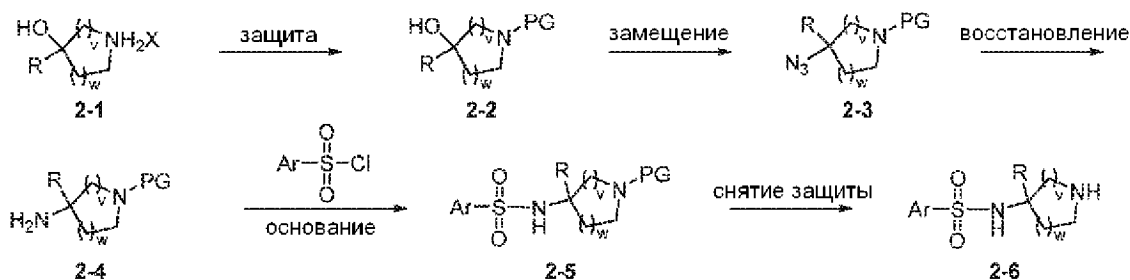


Схема 2.

Как показано на схеме 2, галогенид циклического аммония **2-1** может быть защищен подходящей защитной группой, например, *трет*-бутилоксикарбонилем (Boc), с использованием подходящего предшественника защитной группы (*например*, ди-*трет*-бутилкарбоната) с получением защищенного амина **2-2**. Замещение третичного спирта **2-2** азидом с получением третичного азидо **2-3** может быть достигнуто с использованием любого из ряда условий/реагентов, включая, но не ограничиваясь ими: (а) ТФК и NaN_3 ; (b) $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и TMC-N_3 ; (c) ДБУ и дифенилфосфорилазид (ДФФА); и (d) SOCl_2 или MsCl и NaN_3 . Восстановление третичного азидо **2-3** до соответствующего амина **2-4** может быть достигнуто в подходящих условиях реакции, включая, но не ограничиваясь ими, обработку PPh_3 и пара-толуолсульфоновой кислотой (ПТСК). Амин **2-4** можно сульфонилировать до соответствующего сульфонамида **2-5** с помощью арилсульфонамида и любых из ряда подходящих основных условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими: (а) Et_3N и ДХМ; (b) пиридин и ТГФ; (в) чистый пиридин; и (d) Et_3N , ДМАП и ДХМ. Удаление защитной группы (PG) с получением **2-6** может быть достигнуто, в зависимости от идентичности используемой конкретной защитной группы, обработкой: (а) HCl в диоксане; (b) TMC-I в АЦН; и (c) H_2 и Pd/C в MeOH . В некоторых вариантах осуществления, защитной группой является Boc, и ее удаляют с помощью HCl в диоксане. В некоторых вариантах осуществления, защитная группа представляет собой Cbz и удаляется с помощью TMC-I в АЦН.

Альтернативно, как проиллюстрировано на схеме 3, соединение формулы **2-6** может быть получено из диаммонийгалогенидной соли **3-1**, которая может быть защищена подходящей защитной группой, например, *трет*-бутилоксикарбонилем (Boc), используя подходящий предшественник защитной группы (*например*, ди-*трет*-бутилкарбонат), чтобы напрямую получить монозащищенный амин **2-4**. Соединение формулы **2-6** может быть получено из монозащищенного амина **2-4**, следуя последовательности, описанной в других местах настоящего документа.

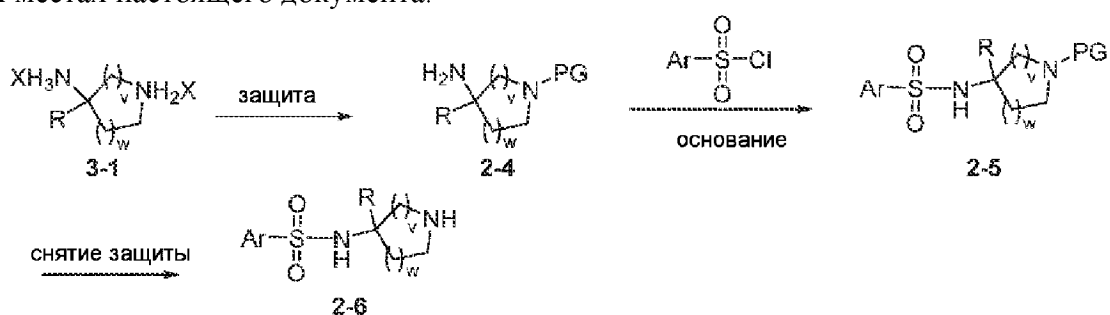


Схема 3.

Соединения по настоящему изобретению, имеющие структуру формулы (I), содержат сульфонидамидаид формулы (Ib') или формулы (Ic'), который можно получить, как описано в настоящем документе. Соединение формулы (Ib') или формулы (Ic'), где Ar, A, R^a и R^2 определены в объеме настоящего изобретения, получают из соответствующего арилсульфонилхлорида **1-1** и амина **1-2** (схема 4). Арилсульфонилхлорид **1-1** можно восстановить подходящим восстановителем, например, Na_2SO_3 , в присутствии

подходящего основания, например, NaHCO_3 , с получением сульфината **4-1**. Сульфинат **4-1** может быть хлорирован до соответствующего сулфинилхлорида **4-2** с помощью подходящего хлорирующего агента, например, оксалилхлорида. Сулфинилхлорид **4-2** может подвергаться конденсации с подходящим амином (например, **4-3**) в присутствии подходящего основания, например, Et_3N , с получением сульфинамида **4-4**. Сульфинамид **4-4** может быть превращен в соединение формулы (Ib') путем окисления подходящим окислителем, например, *m*-BuOCl, с последующей конденсацией амина **1-2**.

В некоторых вариантах осуществления, сульфинимидамид (Ib') может подвергаться таутомеризации с получением сульфинимидамида (Ic'). В некоторых вариантах осуществления, сульфинимидамид (Ic') может подвергаться таутомеризации с получением сульфинимидамида (Ib'). В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (Ib') и (Ic') могут существовать в виде смеси.

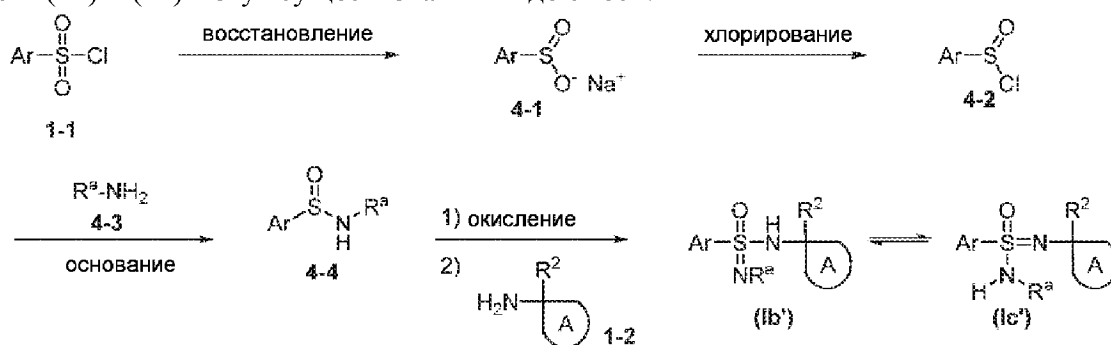


Схема 4.

В некоторых вариантах осуществления N-алкилсульфонамиды формулы (Ia''), где R^B представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, могут быть получены из сульфонамида формулы (Ia'). В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (Ia'') получают из соединения формулы (Ia') модифицированной реакцией Мицунобу (схема 5). В некоторых вариантах осуществления, сульфонамид (Ia') обрабатывают диалкилазодикарбоксилатом, неограничивающие примеры включают диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД) и диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), в присутствии фосфинового лиганда, неограничивающие примеры включают PPh_3 , и подходящий первичный или вторичный спирт.

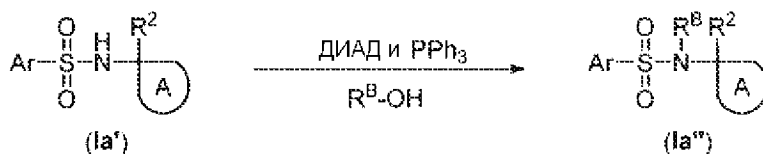


Схема 5.

Как показано на схеме 6, третичный спирт **2-2** можно превратить в α -галогенамид **6-1** с помощью подходящего α -галогеннитрила, например, 2-хлорацетонитрила, с использованием подходящей кислоты, например, трифторуксусной кислоты. Удаление α -галогенацильной группы **6-1** может быть достигнуто в подходящих условиях реакции, включая, но не ограничиваясь ими, обработку тиомочевинной в присутствии подходящей кислоты, например, уксусной кислоты, при подходящей температуре, включая, но не

ограничиваясь ими, 80°C, чтобы получить амин **2-4**. Амин **2-4** можно сульфонилировать до соответствующего сульфонида **2-5** с помощью арилсульфонамида и любых из ряда подходящих основных условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими: (a) Et₃N и ДХМ; (b) пиридин и ТГФ; (c) чистый пиридин; и (d) Et₃N, ДМАП и ДХМ. Удаление защитной группы (PG) с получением **2-6** может быть достигнуто в зависимости от вида используемой конкретной защитной группы, как описано в настоящем документе в другом месте.

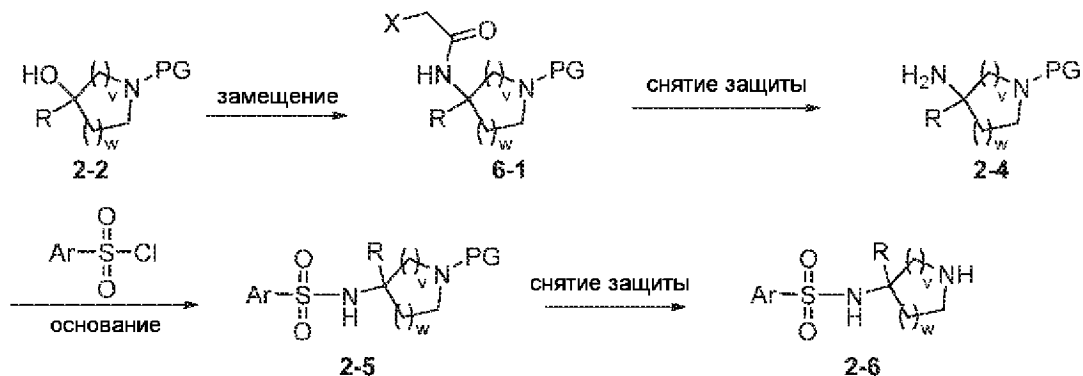


Схема 6

Как показано на схеме 7, вторичный амин **7-1** может быть защищен подходящей защитной группой (PG'), например, бенzilом, с использованием подходящего алкилирующего агента, например, бензилбромида, в присутствии подходящего основания, например, Et₃N, с получением **7-2**. Нитрил **7-2** может быть гидролизован до амида **7-3** в присутствии подходящей кислоты, включая H₂SO₄, при подходящей температуре, например, 60°C. Перегруппировку Гофмана амида **7-3** можно осуществить в подходящих условиях реакции, включая, но не ограничиваясь ими, обработку подходящим галогенирующим реагентом, например, [бис(трифторацетокси)иод]бензолом, с получением амина **7-4**. Амин **7-4** можно сульфонилировать до соответствующего сульфонида **7-5** с помощью арилсульфонамида и любых из ряда подходящих основных условий реакции, включая, но не ограничиваясь ими: (a) Et₃N и ДХМ; (b) пиридин и ТГФ; (c) чистый пиридин; и (d) Et₃N, ДМАП и ДХМ. Удаление защитной группы (PG') с получением **2-6** может быть достигнуто в подходящих условиях реакции, включая обработку подходящим N-деалкилирующим реагентом, включая 1-хлорэтилкарбонхлоридат.

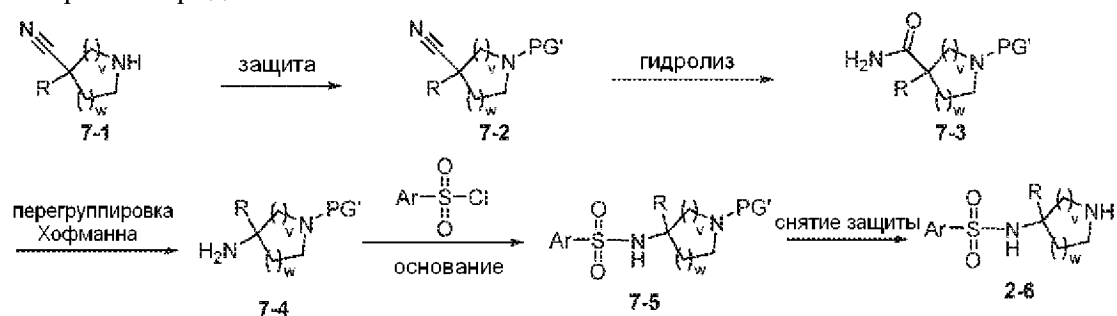


Схема 7

Способы

Настоящее описание частично относится к способу лечения, профилактики и/или облегчения заболевания, связанного с PP2A, у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любого из соединений по настоящему описанию или фармацевтической композиции, содержащей любое из соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание, связанное с PP2A, представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рака, диабета, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата солидных органов, болезни «трансплантат против хозяина», хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца.

В некоторых вариантах осуществления, субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающим является человек.

Настоящее описание также частично относится к применению соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, например, соединения формулы (I) или (II), его соли, сольвата, энантиомера, диастереомера, изотополога, таутомера или любой смеси для применения в качестве лекарственного средства для лечения, профилактики и/или облегчения заболевания или состояния у пациента.

Соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанные в настоящем описании, могут быть модуляторами PP2A. Соединения, описанные в настоящем документе, могут демонстрировать антипролиферативные эффекты и могут быть полезны в качестве монотерапии при лечении рака и/или при лечении других показаний, описанных в настоящем описании. Кроме того, их можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами для восстановления чувствительности к химиотерапии, таргетной терапии или иммунотерапии там, где развилась резистентность.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние улучшается за счет модуляции PP2A. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рака, диабета, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата солидных органов, ответа «трансплантат против хозяина», хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца. В одном варианте осуществления, заболевание представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления, пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания, вводят терапевтически эффективное количество соединения по одному или

нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, например, соединения формулы (I) или (II), его сольвата, энантиомера, диастереомера, изотополога, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, способ лечения рака у пациента, имеющего опухоль, экспрессирующую PP2A, включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), его сольвата, энантиомера, диастереомера, изотополога, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения злокачественной солидной опухоли у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная солидная опухоль представляет собой карциному. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная солидная опухоль представляет собой саркому.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, костей, костного мозга, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, пищевода, желудочно-кишечного тракта, десны, головы, почек, печени, легких, носоглотки, шеи, яичников, предстательной железы, кожи, желудка, яичек, языка и/или матки. Кроме того, рак может представлять собой, по меньшей мере, один из следующих гистологических типов, хотя он не ограничен ими: новообразование, злокачественное; карцинома; карцинома, недифференцированная; гигантоклеточная или веретенноклеточная карцинома; мелкоклеточная карцинома; папиллярная карцинома; плоскоклеточная карцинома; лимфоэпителиальная карцинома; базально-клеточная карцинома; пиломатриксная карцинома; переходно-клеточная карцинома; папиллярная переходно-клеточная карцинома; аденокарцинома; гастринома, злокачественная; холангиокарцинома; гепатоцеллюлярная карцинома; комбинированная гепатоцеллюлярная карцинома и холангиокарцинома; трабекулярная аденокарцинома; аденоидно-кистозная карцинома; аденокарцинома в аденоматозном полипе; аденокарцинома, семейный коли-полипоз; солидная карцинома; карциноидная опухоль, злокачественная; бронхиоло-альвеолярная аденокарцинома; папиллярная аденокарцинома; хромофобная карцинома; ацидофильная карцинома; оксифильная аденокарцинома; базофильная карцинома; светлоклеточная аденокарцинома; гранулярно-клеточная карцинома; фолликулярная аденокарцинома; папиллярная и фолликулярная аденокарцинома; не-инкапсулирующая склерозирующая карцинома; карцинома коры надпочечников; эндометриодная карцинома; карцинома придатков кожи; апокринная аденокарцинома; сальная аденокарцинома; церуминозная аденокарцинома; мукоэпидермоидная карцинома; цистаденокарцинома; папиллярная цистаденокарцинома; папиллярная серозная цистаденокарцинома; муцинозная цистаденокарцинома; муцинозная аденокарцинома; слизистый рак; инфильтрирующая протоковая карцинома;

медуллярная карцинома; дольковая карцинома; воспалительная карцинома; болезнь Педжета, молочной железы; ацинарно-клеточная карцинома; аденосквамозная карцинома; аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией; тимома злокачественная; стромальная опухоль яичника, злокачественная; текома злокачественная; фолликулома, злокачественная; андробластома, злокачественная; карцинома клеток Сертоли; опухоль из клеток Лейдига, злокачественная; опухоль из жировых клеток, злокачественная; параганглиома злокачественная; экстрамаммарная параганглиома, злокачественная; феохромоцитомы; гломангиосаркома; злокачественная меланома; амеланотическая меланома; поверхностно распространяющаяся меланома; злокачественная меланома при гигантском пигментном невусе; эпителиоидно-клеточная меланома; голубой невус, злокачественный; саркома; фибросаркома; фиброзная гистиоцитома, злокачественная; миксосаркома; липосаркома; лейомиосаркома; рабдомиосаркома; эмбриональная рабдомиосаркома; альвеолярная рабдомиосаркома; стромальная саркома; смешанная опухоль, злокачественная; мюллерова смешанная опухоль; нефробластома; гепатобластома; карциносаркома; мезенхимомы злокачественная; опухоль Бреннера злокачественная; листовидная цистосаркома, злокачественная; синовиальная саркома; мезотелиома злокачественная; дисгерминома; эмбриональная карцинома; тератома, злокачественная; струма яичника, злокачественная; хориокарцинома; мезонефрома, злокачественная; гемангиосаркома; гемангиоэндотелиома, злокачественная; саркома Капоши; гемангиоперицитомы, злокачественная; лимфангиосаркома; остеосаркома; юкстакортикальная остеосаркома; хондросаркома; хондробластома, злокачественная; мезенхимальная хондросаркома; гигантоклеточная опухоль кости; саркома Юинга; одонтогенная опухоль злокачественная; амелобластическая одонтогенная саркома; амелобластома, злокачественная; амелобластная фибросаркома; пинеалома, злокачественная; хордома; глиома, злокачественная; эпендимомы; астроцитомы; протоплазматическая астроцитомы; фибриллярная астроцитомы; астробластома; глиобластома; олигодендроглиомы; олигодендробластома; примитивная нейроэктодермальная; саркома мозжечка; ганглионейробластома; нейробластома; ретинобластома; нейрогенная опухоль органов обоняния; менингиома, злокачественная; нейрофибросаркома; нейролеммома, злокачественная; зернистоклеточная опухоль, злокачественная; злокачественная лимфома; болезнь Ходжкина; Ходжкина; парагранулема; злокачественная лимфома, мелколимфоцитарная; злокачественная лимфома, крупноклеточная, диффузная; злокачественная лимфома, фолликулярная; грибовидный микоз; другие уточненные неходжкинские лимфомы; злокачественный гистиоцитоз; множественная миелома; тучно-клеточная саркома; иммунопролиферативные заболевания тонкого кишечника; лейкоз; лимфоидный лейкоз; плазмноклеточный лейкоз; эритролейкоз; лейкоз клеток лимфосаркомы; миелоидный лейкоз; базофильный лейкоз; эозинофильный лейкоз; моноцитарный лейкоз; тучно-клеточный лейкоз; мегакариобластный лейкоз; миелоидная саркома; и волосатоклеточный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления, аутоиммунное заболевание представляет собой по меньшей мере одно из колита, рассеянного склероза, артрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, псориазического артрита, острого панкреатита, хронического панкреатита, диабета, инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД или диабета I типа), инсулита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, аутоиммунных гемолитических синдромов, аутоиммунного гепатита, аутоиммунной невропатии, аутоиммунной недостаточности яичников, аутоиммунного орхита, аутоиммунной тромбоцитопении, реактивного артрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунных заболеваний, связанных с силиконовыми имплантатами, синдрома Шегрена, системной красной волчанки (SLE), васкулитных синдромов (например, гигантоклеточного артериита, болезни Бехчета и гранулематоза Вегенера), витилиго, вторичных гематологических проявлений аутоиммунных заболеваний (например, анемий), лекарственного аутоиммунитета, тиреоидита Хашимото, гипопфизита, идиопатической тромбоцитарной пурпуры, аутоиммунитета, вызванного металлами, миастении гравис, пузырчатки, аутоиммунной глухоты (например, болезни Меньера), синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, аутоиммунных синдромов, связанных с ВИЧ, и болезни Гюллена-Барре.

В некоторых вариантах осуществления, нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления, нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

Ферменты PP2A могут участвовать в регуляции клеточной транскрипции, клеточного цикла и трансформации вируса. Многие вирусы, включая цитомегаловирус, парагрипп, ДНК-опухолевые вирусы и ВИЧ-1, используют различные подходы для использования PP2A с целью модификации, контроля или инактивации клеточной активности хозяина. Таким образом, соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, могут дополнительно использоваться в способе лечения вирусной инфекции у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании. Примеры вирусов, которые могут вызывать вирусные инфекции, требующие лечения, включают, но не ограничены ими: полиомавирус, такой как вирус Джона Каннингема (JCV), вирус обезьян 40 (SV40) или вирус ВК (BKV); грипп, вирус иммунодефицита человека 1 типа (HIV-1), вирус папилломы человека (HPV), аденовирус, вирус Эпштейн-Барр (EBV), вирус гепатита С (HCV), вирус контагиозного моллюска (MCV); Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), вирус простого герпеса 1 типа (HSV-1), цитомегаловирус (CMV), вирус гепатита В, вирус папилломы крупного рогатого скота (BPV-1), Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 типа, вирус японского энцефалита, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус Западного Нила.

Соединения или фармацевтические композиции по одному или нескольким вариантам осуществления, описанные в настоящем описании, могут дополнительно

использоваться в способе лечения бетакоронавирусной инфекции у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании.

Соединения в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления, описанными в настоящем описании, могут дополнительно использоваться для профилактики бетакоронавирусной инфекции у пациента путем введения пациенту профилактически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления, описанными в настоящем описании.

Соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанные в настоящем описании, могут быть использованы для производства лекарственного средства для лечения или профилактики бетакоронавирусной инфекции.

В некоторых вариантах осуществления, бетакоронавирус выбран из группы, состоящей из коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV, ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV и коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2; первоначально известного как nCoV-2019).

В некоторых вариантах осуществления, бетакоронавирус представляет собой SARS-CoV.

В некоторых вариантах осуществления бетакоронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

Серин/треонинфосфатазы, включая PP2A, могут участвовать в модуляции синаптической пластичности. Снижение активности PP2A связано с поддержанием долговременной потенциации (LTP) синапсов, поэтому лечение модуляторами PP2A, такими как описаны в настоящем документе, может обратить вспять синаптическую LTP. Психостимулирующие наркотики, такие как кокаин и метамфетамин, связаны с вредной синаптической LTP, которая может лежать в основе патологии зависимости и рецидива, поэтому описанные в настоящем документе модуляторы PP2A могут быть полезны в качестве лечения злоупотребления психостимуляторами.

Фармацевтические композиции, составы и пути введения

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, например, соединение формулы I, его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I), (II) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими его фармацевтическими носителями и необязательно одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) может(гут) быть

«приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не вреден для его реципиента.

Фармацевтические композиции могут быть изготовлены любым способом, известным в данной области техники, например, посредством традиционных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования. «Фармацевтически приемлемый носитель» может относиться к эксципиенту, носителю или адьюванту, который можно вводить пациенту вместе, по меньшей мере, с одним терапевтическим соединением, и который не разрушает его фармакологическую активность и, как правило, является безопасным, нетоксичным и не является ни биологическим, ни каким-либо иным образом нежелательным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтические составы могут включать таковые, подходящие для перорального, парентерального (в том числе подкожного, интрадермального, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и интрамедуллярного), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, интраназального, ректального и местного (включая кожное, буккальное, сублингвальное и внутриглазное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и нарушения реципиента. Составы могут быть удобно представлены в виде стандартной дозированной формы и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Обычно эти способы включают стадию объединения соединения формулы (I), (II) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или энантиомера, или диастереомера, или таутомера («активного ингредиента») с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. В общем, составы готовят путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими, и затем, при необходимости, формования продукта в желаемый состав.

Составы соединений по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или не водной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло в воде или жидкой эмульсии вода в масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в подходящей машине

активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими агентами, инертными разбавителями или смазывающими агентами, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкового соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки, и могут быть изготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими агентами, такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Сердцевины драже имеют соответствующие покрытия. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахара, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к оболочке таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения по настоящему описанию могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, *например*, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, запечатанных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды непосредственно перед использованием. Растворы и суспензии для немедленных инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

Составы для парентерального введения включают водные и не водные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого

реципиента; и водные и не водные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые повышают растворимость соединений, что позволяет готовить высококонцентрированные растворы.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединение по настоящему описанию также может быть составлено в виде препарата-депо. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для буккального или сублингвального введения, композиции могут принимать форму таблеток, таблеток для рассасывания, пастилок или гелей, составленных обычным способом. Такие композиции могут содержать активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения также могут быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащих традиционные основы для суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

В одном варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить местно, то есть путем несистемного введения. Оно включает нанесение соединения, описанного в настоящем документе, наружно на эпидермис или в полость рта и закапывание такого соединения в ухо, глаз и нос так, чтобы соединение не попадало в кровотоки в значительной степени. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривнутрибрюшному и внутримышечному введению.

Составы, подходящие для местного введения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу к месту воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты, а также капли, подходящие для введения в глаза, уши или нос. Активный ингредиент для местного применения может составлять, например, от 0,001% до 10% масс./масс. (массовых) состава. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять до 10% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять менее 5% масс./масс. В некоторых вариантах осуществления, активный ингредиент может составлять от 2% масс./масс. до 5% масс./масс. В других вариантах осуществления, он может составлять от 0,1% до 1% масс./масс. состава.

Для введения путем ингаляции, соединения по настоящему описанию можно удобно доставлять из инсуффлятора, распылителя под давлением или других удобных средств доставки аэрозольного спрея. Пакеты под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением, единицу дозировки можно определить путем установки клапана для подачи отмеренного количества. Альтернативно, для введения путем ингаляции или инсуффляции, соединения, описанные в настоящем документе, могут иметь форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной дозированной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Интраназальная доставка, в частности, может быть полезна для доставки соединений в ЦНС. Показано, что интраназальное введение лекарственных средств является неинвазивным методом обхода гематоэнцефалического барьера (BBB) для доставки нейротрофинов и других терапевтических агентов в головной и спинной мозг. Доставка из носа в ЦНС происходит в течение нескольких минут как по обонятельным, так и по тройничному нервному путям. Интраназальная доставка происходит внеклеточным путем и не требует связывания лекарственных средств с каким-либо рецептором или аксонального транспорта. Интраназальная доставка также таргетирует назальные лимфатические ткани (NALT) и глубокие шейные лимфатические узлы. Кроме того, при интраназальном введении терапевтических средств наблюдаются высокие уровни в стенках кровеносных сосудов и периваскулярных пространствах сосудов головного мозга. Используя этот интраназальный метод на животных моделях, исследователи успешно уменьшили ущерб, причиненный инсультом, обратили вспять нейродегенерацию болезни Альцгеймера, уменьшили тревожность, улучшили память, стимулировали церебральный нейрогенез и вылечили опухоли головного мозга.

В одном варианте осуществления, стандартные дозированные составы представляют собой составы, содержащие эффективную дозу или соответствующую ее часть активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности упомянутым выше, составы, описанные выше, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Комбинированные терапии

В некоторых случаях может быть целесообразным вводить по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или (II) (его энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с другим терапевтическим агентом. Только в качестве примера: если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом

при приеме одного из соединений по настоящему документу для лечения рака, является тошнота, то может оказаться целесообразным введение противорвотного агента в комбинации. Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, может быть повышена путем введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может иметь только минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или, только в качестве примера, польза, которую испытывает пациент, может быть увеличена путем введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим терапевтическим агентом (который также включает терапевтическая схема), который также имеет терапевтическую пользу. Только в качестве примера, при лечении рака, включающем введение одного из соединений, описанных в настоящем документе, повышенная терапевтическая польза может быть получена также за счет предоставления пациенту другого терапевтического агента от рака. В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, которую испытывает пациент, может быть просто суммой двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергическую пользу.

Настоящие соединения могут быть особенно полезны в комбинации с терапевтическими и/или противораковыми агентами. Таким образом, настоящее изобретение предлагает комбинацию соединений формулы (I) или (II), используемых в комбинации с терапевтическими и/или противораковыми средствами для одновременного, раздельного или последовательного введения. Соединения по настоящему изобретению и другой противораковый агент могут действовать аддитивно или синергически. Синергетическая комбинация соединений по настоящему изобретению и другого противоракового агента может позволить использовать более низкие дозы одного или обоих этих агентов и/или менее частые дозы одного или обоих соединений по настоящему изобретению и других противораковых агентов и/или вводить агенты реже, что может снизить любую токсичность, связанную с введением агентов пациенту, без снижения эффективности агентов при лечении рака. Кроме того, синергетический эффект может привести к повышению эффективности этих агентов при лечении рака и/или уменьшению любых неблагоприятных или нежелательных побочных эффектов, связанных с использованием любого агента по отдельности.

Терапевтический агент и/или противораковый агент можно вводить в соответствии с терапевтическими протоколами, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что введение терапевтического агента и/или противоракового агента может варьироваться в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и известных эффектов противоракового агента на это заболевание. Кроме того, в соответствии со знаниями квалифицированного клинициста, терапевтические протоколы (*например*, дозировки и время введения) могут варьироваться с учетом наблюдаемых эффектов вводимых терапевтических агентов (т. е.

противоопухолевого агента или радиации) на пациента, а также с учетом наблюдаемых ответов заболевания на вводимые терапевтические агенты и наблюдаемых побочных эффектов.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, например, соединения Формулы I, можно вводить в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из ингибиторов ароматазы, антиэстрогенов, антипрогестеронов, антиандрогенов или агонистов гонадорелина, противовоспалительных агентов, антигистаминов, противоракового агента, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов топоизомеразы 1 и 2, активных агентов для микротрубочек, алкилирующих агентов, противоопухолевых агентов, антиметаболита, дакарбазина (DTIC), соединения, содержащего платину, агентов, таргетирующих липид- или протеинкиназу, агентов, таргетирующих протеин- или липидфосфатазу, антиангиогенных агентов, агентов, индуцирующих дифференциацию клетки, антагонистов рецептора брадикинина I и ангиотензина II, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов гепараназы, ингибиторов лимфокинов или цитокинов, бисфосфанатов, производных рапамицина, ингибиторов анти-апоптотического пути, агонистов апоптотического пути, агонистов PPAR, ингибитора HSP90, антагониста белка smoothed, ингибиторов изоформ Ras, ингибиторов теломеразы, ингибиторов протеазы, ингибиторов металлопротеиназы, ингибиторов аминопептидазы, иммуномодуляторов, терапевтического антитела и ингибитора протеинкиназы, например, ингибитора тирозинкиназы или серин/треонинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления, комбинация соединения формулы I и противоракового агента предложена для одновременного, раздельного или последовательного введения.

Специалист в данной области техники сможет определить, какие комбинации агентов будут полезны, основываясь на конкретных характеристиках лекарственных средств и рака. Классы таких агентов включают следующие: модуляторы эстрогенового рецептора, модуляторы андрогенового рецептора, модуляторы ретиноидного рецептора, цитотоксические/цитостатические агенты, антипролиферативные агенты, ингибиторы пренилпротеинтрансферазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы и другие ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы ВИЧ-протеазы, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы пролиферации клеток и передачи сигналов выживания, бисфосфонаты, ингибиторы ароматазы, терапевтические агенты кпРНК, ингибиторы γ -секретазы, агенты, которые влияют на рецепторные тирозинкиназы (RTK), агенты, которые влияют на контрольные точки клеточного цикла, ингибиторы PARP, ингибиторы HDAC, антагонисты Smo (ингибиторы HH), ингибиторы HSP90, ингибиторы CYP17, антагонисты AR 3 поколения, ингибиторы JAK, например, руксолитиниб (торговое название Jakafi), и ингибиторы киназы ВТК.

Противораковые агенты, подходящие для использования в комбинированной

терапии с соединениями, описанными в настоящем документе, включают, но не ограничены ими:

1) алкалоиды и лекарственные средства природного происхождения, включая ингибиторы микротрубочек (например, Винкристин, Винбластин и Виндезин, винорелбин и т.д.), стабилизаторы микротрубочек (например, Паклитаксел [Таксол] и Доцетаксел, Таксотере и т.д.), и ингибиторы функции хроматина, включая ингибиторы топоизомеразы, такие как эпиподофиллотоксины (*например*, Этопозид [VP-161] и Тенипозид [VM-261], и т.д.), и агенты, таргетирующие топоизомеразу I (например, Камптотecin, топотекан (Гикамтин) и Иринотекан [CPT-11], рубитекан (Оратецин) и т.д.);

2) ковалентные ДНК-связывающие агенты [алкилирующие агенты], включая азотистые иприты (*например*, Мехлорэтарнин, хлорметин, Хлорамбуцил, Циклофосфамид, эстрамустин (Эмцит, Эстрацит), ифосфамид, Ифосфамид, мелфалан (Алкеран) и т.д.); алкилсульфонаты, такие как Бусульфан [Милеран], нитрозомочевины (например, Кармустин или BCNU (бис-хлорэтилнитрозомочевину), фотемустин, Ломустин и Семустин, стрептозоцин и т.д.) и другие алкилирующие агенты (*например*, Дакарбазин, прокарбазин этиленимин/метилмеламин, триэтиленмеламин (ТЕМ), триэтилентиофосфорамид (тиотепа), гексаметилмеламин (НММ, алтретамин) и Митоцицин, урамустин и т.д.), включая Темозоломид (торговые названия Temodar и Temodal и Temcad), альтретамин (также гексален) и митомицин; и

3) нековалентные ДНК-связывающие агенты [противоопухолевые антибиотики], включая ингибиторы нуклеиновых кислот (например, Дактиномицин [Актиномицин D1 и т.д.), антрациклины (например, Даунорубин [Дауномицин и Церубидин], Доксорубин [Адрианицин], эпирубин (Элленц) и Идарубин [Идамицин], валрубин (Валстар) и т.д.), антрацендионы (например, аналоги антрациклина, такие как [Митоксантрон] и т.д.), блеомицины (Бленоксан) и т.д., амсакрин и пликамицин (Митрамицин), дактиномицин, митомицин С.

В некоторых вариантах осуществления, пациента с раком лечат комбинацией соединения формулы (I) или (II) и лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение пациенту с раком терапевтически эффективного количества соединения по описанию и дополнительное лечение пациента эффективным количеством лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят пациенту, нуждающемуся в этом, до, одновременно или после лечения радиацией.

В одном варианте осуществления, соединения или фармацевтическая композиция могут дополнительно содержать или вводиться в комбинации с одним или несколькими другими противовирусными агентами, включая, но не ограничиваясь ими, осельтамивир фосфат, занамивир или Virazole®, Ремдесивир, Видарабин, Ацикловир, Ганцикловир, Валганцикловир, Валацикловир, Цидофовир, Фамцикловир, Рибавирин, Амантадин, Римантадин, Интерферон, Осельтамивир, Паливизумаб, Римантадин, Занамивир, нуклеозидный аналог ингибиторов обратной транскриптазы (NRTI), такой как Зидовудин,

Диданозин, Залцитабин, Ставудин, Ламивудин и Абакавир, не нуклеозидные ангибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), такие как Невирапин, Делавирдин и Эфавиренц, ингибиторы протеазы, такие как Саквинавир, Ритонавир, Индинавир, Нельфинавир, Ампренавир, и другие известные противовирусные соединения и препараты.

В одном варианте осуществления, соединения или фармацевтические композиции можно вводить совместно с одним или несколькими противовирусными агентами. Соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить в любом порядке.

Составы с контролируемым высвобождением и системы доставки лекарственного средства

В некоторых вариантах осуществления, композиции и/или составы по настоящему изобретению могут представлять собой, но не ограничены ими, составы с кратковременным действием, с быстрым эффектом, а также с контролируемым, например, пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением и импульсным высвобождением.

Термин «пролонгированное высвобождение» используется в его общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода времени, что может, хотя и не обязательно, приводить к по существу постоянным уровням лекарственного средства в крови в течение увеличенного периода времени. Период времени может составлять не менее месяца или более, и высвобождение должно быть более продолжительным, чем такое же количество агента, введенного в болюсной форме.

Для замедленного высвобождения, соединения могут быть составлены с использованием подходящего полимера или гидрофобного материала, который придает соединениям свойства замедленного высвобождения. Как таковые, соединения для применения в способе по изобретению можно вводить в форме микрочастиц, например, путем инъекции, или в форме пластин или дисков путем имплантации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединения, используемые в изобретении, вводят субъекту отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом, используя состав с пролонгированным высвобождением.

Термин «отсроченное высвобождение» используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает начальное высвобождение лекарственного средства после некоторой задержки после введения лекарственного средства, и которая может, хотя и не обязательно, включать задержку примерно от 10 минут вплоть до примерно 12 часов.

Термин «импульсное высвобождение» используется в настоящем документе в его обычном смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, чтобы после введения лекарственного средства создавались импульсные профили лекарственного средства в плазме.

Термин «немедленное высвобождение» используется в его общепринятом смысле для обозначения лекарственного состава, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства сразу после введения лекарственного средства.

В настоящем документе, термин «краткосрочный» относится к любому периоду времени вплоть до и включая примерно 8 часов, примерно 7 часов, примерно 6 часов, примерно 5 часов, примерно 4 часа, примерно 3 часа, примерно 2 часа, примерно 1 час, примерно 40 минут, примерно 20 минут или примерно 10 минут и любой или все их полный или частичный шаг, после введения лекарственного средства после введения лекарственного средства.

Введение/дозирование

Соединение можно вводить животному так часто, как несколько раз в день, или его можно вводить реже, например, один раз в день, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц или даже реже, например, один раз каждые несколько месяцев или даже раз в год или реже. Понятно, что количество соединения, дозируемое в день, можно вводить, в качестве неограничивающих примеров, каждый день, через день, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня или каждые 5 дней. Например, при введении через день, дозу 5 мг в день можно начинать в понедельник, первую последующую дозу 5 мг в день вводить в среду, вторую последующую дозу 5 мг в день вводить в пятницу и так далее. Частота введения дозы очевидна для специалиста в данной области техники и зависит от ряда факторов, таких как, но не ограничиваясь ими, тип и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, а также тип и возраст животного.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по изобретению вводят пациенту в дозах от одного до пяти раз в день или более. В других вариантах осуществления, композиции по изобретению вводят пациенту в диапазоне доз, который включает, но не ограничен ими, один раз в день, каждые два дня, каждые три дня, один раз в неделю и один раз в две недели. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций по изобретению будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от многих факторов, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, заболевание или нарушение, подлежащее лечению, пол, общее состояние здоровья и другие факторы. Таким образом, изобретение не следует рассматривать как ограниченное какой-либо конкретной схемой дозирования, и точная дозировка и композиция, подлежащие введению любому пациенту, будут определяться лечащим врачом, принимая во внимание все другие факторы, касающиеся пациента.

Соединения по одному или нескольким вариантам осуществления, описанным в настоящем описании, можно вводить перорально или посредством инъекции в дозе от 0,1 до 500 мг/кг в день. Диапазон доз для взрослых людей обычно составляет от 5 мг до 2 г/день. Таблетки или другие формы выпуска, представленные в виде отдельных единиц, могут удобно содержать количество одного или нескольких соединений, которое эффективно в такой дозировке или в кратном количестве, например, единиц, содержащих

от 5 мг до 500 мг, обычно, от 10 мг до 200 мг.

Соединения по изобретению для введения могут находиться в диапазоне от примерно 1 мкг до примерно 7500 мг, от примерно 20 мкг до примерно 7000 мг, от примерно 40 мкг до примерно 6500 мг, от примерно 80 мкг до примерно 6000 мг, от примерно 100 мкг до примерно 5500 мг, от примерно 200 мкг до примерно 5000 мг, от примерно 400 мкг до примерно 4000 мг, от примерно 800 мкг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 2500 мг, от примерно 2 мг до примерно 2000 мг, от примерно 5 мг до примерно 1000 мг, от примерно 10 мг до примерно 750 мг, от примерно 20 мг до примерно 600 мг, от примерно 30 мг до примерно 500 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 50 мг до примерно 300 мг, от примерно 60 мг до примерно 250 мг, от примерно 70 мг до примерно 200 мг, от примерно 80 мг до примерно 150 мг и любые и все полные или частичные шаги между ними.

В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению составляет от примерно 0,5 мкг до примерно 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения по изобретению, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее примерно 5000 мг, или менее примерно 4000 мг, или менее примерно 3000 мг, или менее примерно 2000 мг, или менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, доза второго соединения, описанного в настоящем документе, составляет менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 400 мг, или менее примерно 300 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 100 мг, или менее примерно 50 мг, или менее примерно 40 мг, или менее примерно 30 мг, или менее примерно 25 мг, или менее примерно 20 мг, или менее примерно 15 мг, или менее примерно 10 мг, или менее примерно 5 мг, или менее примерно 2 мг, или менее примерно 1 мг, или менее примерно 0,5 мг, и любой и все их полные или частичные шаги.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами носителя для получения стандартной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от получающего лечение хозяина и конкретного способа введения.

Соединения по настоящему описанию можно вводить различными способами, например, перорально, местно или путем инъекции. За точное количество соединения, вводимого пациенту, отвечает лечащий врач. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственного средства, конкретное нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть показания или состояния, подлежащего лечению. Кроме того, путь введения может варьироваться в зависимости от состояния и его тяжести.

Условия ЖХМС

Способ А: HPLC Alliance 2695 система с применением Gemini NX-C18 Phenomenex (30×2 мм), 3 мкм колонка, с элюентами, содержащими элюент А=H₂O+0,05% ТФК (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,035% ТФК. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В; t_{2,5мин}=98% В; t_{3,5мин}=98% В; t_{3,6мин}=2% В; t_{5мин}=5% В (об./об.). Скорость потока: 0,9 мл/мин. Положительное электрораспыление ЭР+; Капилляр: 3,5 кВ; Напряжение на конусе: 15 В.

Способ В: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм), 1,7 мкм колонка, с элюентами, содержащими: элюент А=H₂O+0,02% HCOOH (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,02% HCOOH (об./об.). Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=0,2% В; t_{4мин}=98% В; t_{4,5мин}=98% В; t_{4,6мин}=2% В; t_{5мин}=2% В. Скорость потока: 1 мл/мин. Отрицательное электрораспыление ЭР-; Капилляр: 3 кВ; Напряжение на конусе: 15 В.

Способ С: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм колонка, с элюентами, содержащими: элюент А=H₂O+0,02% HCOOH; и элюент В=CH₃CN+0,02% HCOOH. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В; t_{4мин}=98% В; t_{4,5мин}=98% В; t_{4,6мин}=2% В; и t_{5,0 мин}=2% В (об./об.). Скорость потока: 1 мл/мин. Режим ионизации электрораспылением; Капилляр: 3кV; Пробоотборный конус: 15/30В.

Способ D: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм колонка, А=H₂O+0,05% ТФК (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,035% ТФК. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В; t_{1мин}=98% В; t_{1,5мин}=98% В; t_{1,52мин}=2% В; t_{1,7мин}=2% В (об./об.). Скорость потока: 0,8 мл/мин. Положительное электрораспыление ЭР+; Капилляр: 0,8 кВ; Напряжение на конусе: 15 В.

Способ Е: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм колонка, А=H₂O+0,05% ТФК (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,035% ТФК. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В; t_{1мин}=98% В; t_{1,5мин}=98% В; t_{1,52мин}=2% В; t_{1,7мин}=2% В (об./об.). Скорость потока: 0,8 мл/мин. Положительное электрораспыление ЭР+; Капилляр: 0,8 кВ; Напряжение на конусе: 10 В.

Способ F: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (2,1 x100 мм), 1,7 мкм колонка, А=H₂O+0,02% HCOOH (об./об.); и В=CH₃CN+0,02% HCOOH. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В, t_{15мин}=98% В, t_{15,2мин}=2% В, t_{18мин}=2% В (об./об.). Скорость потока: 0,7 мл/мин. Режим ионизации электрораспылением; Капилляр: 3 кВ; Пробоотборный конус: 15/30 В.

Способ G: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (2,1×50 мм), 1,7 мкм колонка, А=H₂O+0,05% ТФК (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,035% ТФК. Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=2% В; t_{2,4мин}=98% В; t_{3,0мин}=98% В; t_{3,03мин}=2% В; t_{3,5мин}=2% В (об./об.). Скорость потока: 0,8 мл/мин. Положительное электрораспыление ЭР+; Капилляр: 0,8 кВ; Напряжение на конусе: 15 В.

Способ H: Waters Acquity UPLC система с применением Waters Acquity UPLC CSH C18 (50×2,1 мм), 1,7 мкм колонка, с элюентами, содержащими: элюент А=H₂O+0,02%

НСООН (об./об.); и элюент В=CH₃CN+0,02% НСООН (об./об.). Температура печи: 55°C; Градиент: t_{0мин}=0,2% В; t_{4мин}=98% В; t_{4,5мин}=98% В; t_{4,6мин}=2% В; t_{5мин}=2% В. Скорость потока: 1 мл/мин. Отрицательное электрораспыление ЭР-; Капилляр: 3 кВ; Пробоотборный конус: 15/30 В.

Примеры

Различные варианты осуществления настоящей заявки могут быть лучше поняты со ссылкой на следующие примеры, которые предложены в качестве иллюстрации. Объем настоящей заявки не ограничен примерами, данными в настоящем документе.

Пример 1: Синтез соединений 1-34.

Методика синтеза сульфонида - сочетание сульфонилхлорида и амина

В каждую пробирку загружают аминовый реагент (0,4221 ммоль, 1,1 экв.) и Et₃N (1,5348 ммоль, 4 экв., 214 мкл). Раствор 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорида в ДХМ (0,384 ммоль, 1,0 экв., 2 мл, 0,192 ммоль/мл) добавляют в каждую пробирку. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют на 3 мл картридже ChemElut (предварительно обработанном HCl 1M (3 мл)) и элюируют 2 мл ДХМ. Полученную фракцию концентрируют в потоке азота при кт в течение 2 ч, затем сушат под вакуумом при 40°C в течение ночи. Проводят очистку, при необходимости, SCX, PE-AX или флэш-хроматографией.

В определенных вариантах осуществления, SCX: используют картриджи ISOLUTE - SCX (1 г, 6 мл). Картриджи элюируют 10 мл ДХМ, затем раствор неочищенного продукта, разбавленный в 1 мл, фильтруют самотеком. Картридж дважды элюируют 4 мл ДХМ и один раз 2 мл 2N NH₃ в MeOH. Желаемые фракции концентрируют в потоке азота при кт в течение 2 ч, затем сушат под вакуумом при 40°C в течение ночи.

В определенных вариантах осуществления, PE-AX: используют картриджи ISOLUTE - PE-AX (1 г, 6 мл). Картриджи элюируют 10 мл ДХМ, затем раствор неочищенного продукта, разбавленный в 1 мл, фильтруют самотеком. Картридж дважды элюируют 4 мл 1,25 N HCl в MeOH и один раз 2 мл 1,25 N HCl в MeOH. Желаемые фракции концентрируют в потоке азота при кт в течение 2 ч, затем сушат под вакуумом при 40°C в течение ночи.

В определенных вариантах осуществления, используют флэш-хроматографию, где неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 10%. Желаемые фракции концентрируют в потоке азота при кт в течение 2 ч, и затем сушат под вакуумом при 40°C в течение ночи.

Если не указано иное, анализ ЖХМС проводят с применением Способа А.

Следующие соединения получают по методике и в условиях, предложенных в настоящем документе:

N-(4-((4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонида)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид (1)

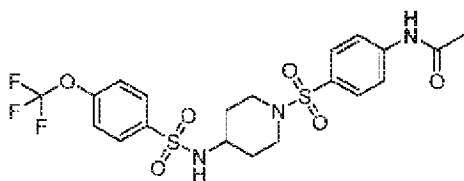


Таблица 1. Аналитические данные для соединения **1**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
144,3	67,4	93,45	521,9	[M+H] ⁺	2,3

Исходный материал (амин): N-(4-((4-аминопиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид.

N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (2)

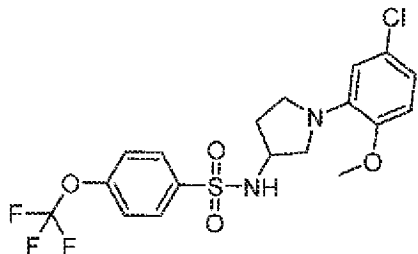


Таблица 2. Аналитические данные для соединения **2**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
163,3	88,3	93,57	450,8	[M+H] ⁺	2,72

Исходный материал (амин): 1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-амин.

N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (3)

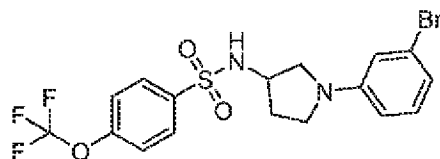


Таблица 3. Аналитические данные для соединения **3**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
170,2	95,3	100	466,8	[M+H] ⁺	2,82

Исходный материал (амин): 1-(3-бромфенил)пирролидин-3-амин.

1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат (4)

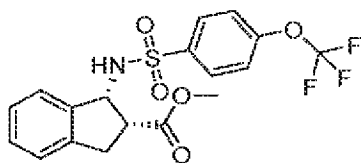


Таблица 4. Аналитические данные для соединения **4**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
128,6	79	97,88	415,9	[M+H] ⁺	2,55

Исходный материал (амин): цис метил 1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат гидрохлорид.

N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (5)

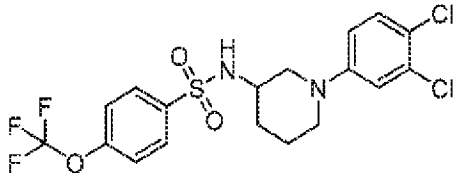


Таблица 5. Аналитические данные для соединения **5**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
153,9	84,5	98,83	468,8	[M+H] ⁺	2,89

Исходный материал (амин): 1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-амин.

4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид (6)

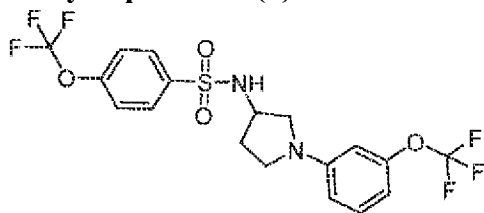


Таблица 6. Аналитические данные для соединения **6**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
144	76,8	96,3	470,8	[M+H] ⁺	2,85

Исходный материал (амин): 1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-амин.

N-(2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (7)

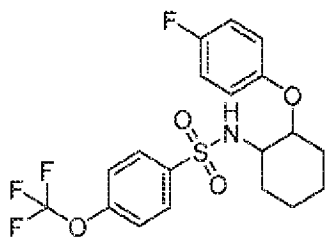


Таблица 7. Аналитические данные для соединения 7

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
108	64,2	98,93	433,9	[M+H] ⁺	2,83

Исходный материал (амин): 2-(4-фторфенокси)циклогексан-1-амин.

4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамид (8)

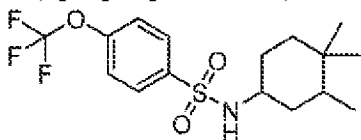


Таблица 8. Аналитические данные для соединения 8

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
98,5	70,3	100	366	[M+H] ⁺	2,84

Исходный материал (амин): 3,4,4-триметилциклогексан-1-амин.

транс N-(2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (9)

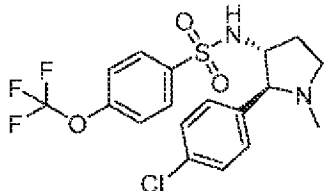


Таблица 9. Аналитические данные для соединения 9

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
112,2	65,4	97,21	434,8	[M+H] ⁺	1,91

Исходный материал (амин): транс 2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-амин.

N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (10)

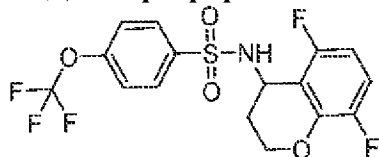


Таблица 10. Аналитические данные для соединения 10

Количество	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый	t _r (мин)
------------	-----------	-------------	----------	-------------	----------------------

о (мг)				ион ^а	
127	79,9	98,81	407,9	[M-H] ⁻	2,45

^аLCMS Способ В; Исходный материал (амин): 5,8-дифторхроман-4-амин.

N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (11)

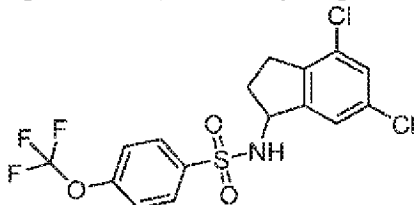


Таблица 11. Аналитические данные для соединения **11**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион ^а	t _r (мин)
142	86,8	100	425,9	[M-H] ⁻	2,92

^аЖХМС Способ В; Исходный материал (амин): 4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин.

N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (12)

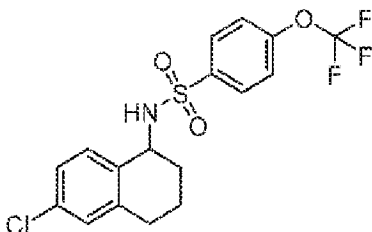


Таблица 12. Аналитические данные для соединения **12**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион ^а	t _r (мин)
129	79,4	95,82	404	[M-H] ⁻	2,84

^аЖХМС Способ В; Исходный материал (амин): 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин.

N-(2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (13)

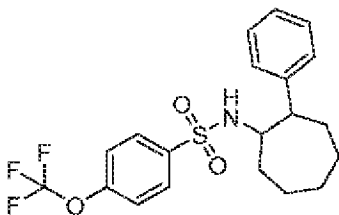


Таблица 13. Аналитические данные для соединения **13**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)

131	80,9	98,01	413,9	[M+H] ⁺	2,89
-----	------	-------	-------	--------------------	------

Исходный материал (амин): 2-фенилциклопентан-1-амин.

N-(1-(3-хлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (14)

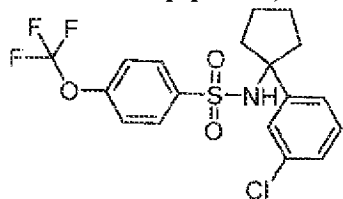


Таблица 14. Аналитические данные для соединения **14**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
80,4	49,4	98,95	441,9	[M+Na] ⁺	2,81

Исходный материал (амин): 1-(3-хлорфенил)циклопентан-1-амин.

N-(1-(3-метоксифенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (15)

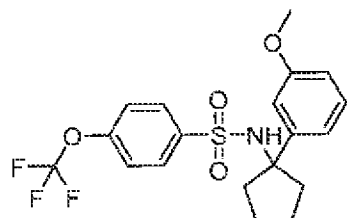


Таблица 15. Аналитические данные для соединения **15**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
62,9	39	98,71	437,9	[M+Na] ⁺	2,69

Исходный материал (амин): 1-(3-метоксифенил)циклопентан-1-амин.

N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (16)

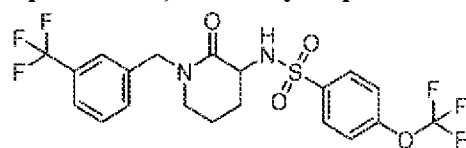


Таблица 16. Аналитические данные для соединения **16**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
101,4	49,7	93,37	496,8	[M+H] ⁺	2,65

Исходный материал (амин): 3-амино-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-2-он.

N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (17)

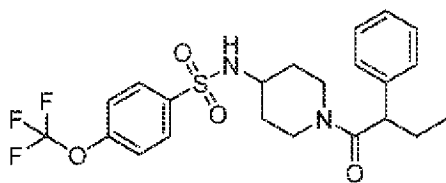


Таблица 17. Аналитические данные для соединения **17**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
94	52,1	100	470,9	[M+H] ⁺	2,58

Исходный материал (амин): 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-фенилбутан-1-он.

N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (18)

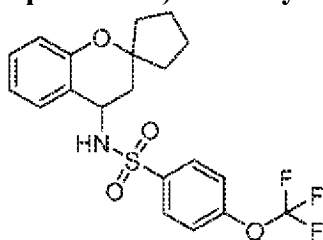


Таблица 18. Аналитические данные для соединения **18**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион ^a	t _r (мин)
82,6	49,6	98,56	426	[M-H] ⁻	2,82

^aЖХМС Способ В; Исходный материал (амин): спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-амин.

метил 3-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопентил)пропионат (19)

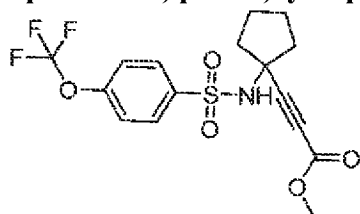


Таблица 19. Аналитические данные для соединения **19**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
52	34,6	100	391,9	[M+H] ⁺	2,5

Исходный материал (амин): метил 3-(1-аминоциклопентил)пропионат.

этил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилат (20)

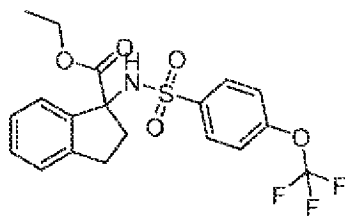


Таблица 20. Аналитические данные для соединения 20

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
53	31,8	98,72	451,9	[M+Na] ⁺	2,64

Исходный материал (амин): этил 1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилат.
метил 3,5-диметил-7-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)адамантан-1-карбоксилат (21)

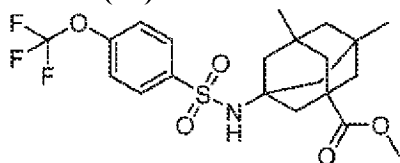


Таблица 21. Аналитические данные для соединения 21

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
112,6	58,1	91,35	461,9	[M+H] ⁺	2,8

Исходный материал (амин): метил 3,5-диметил-7-(метиламино)адамантан-1-карбоксилат.

N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (22)

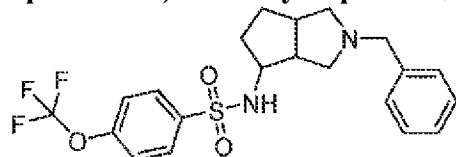


Таблица 22. Аналитические данные для соединения 22

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
175	99,4	96	440,9	[M+H] ⁺	1,9

Исходный материал (амин): 2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-амин.
трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилат (23)

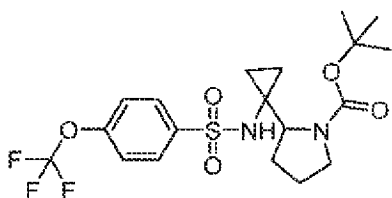


Таблица 23. Аналитические данные для соединения **23**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
159	83	90,26	450,9	[M+H] ⁺	2,64

Исходный материал (амин): трет-бутил 2-(1-аминоциклопропил)пирролидин-1-карбоксилат.

транс трет-бутил 4-(2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (24)

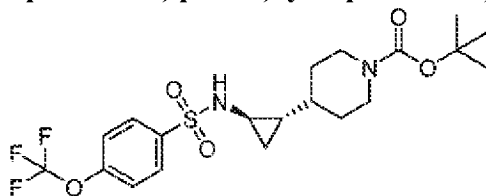


Таблица 24. Аналитические данные для соединения **24**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
174	97,6	100	464,9	[M+H] ⁺	2,69

Исходный материал (амин): транс трет-бутил 4-(2-аминоциклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.

N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (25)

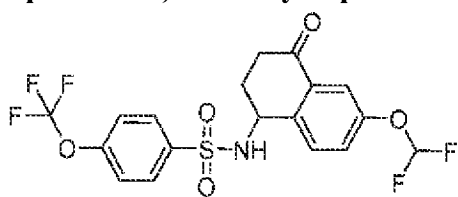


Таблица 25. Аналитические данные для соединения **25**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
135,1	74,5	95,45	451,8	[M+H] ⁺	2,53

Исходный материал (амин): 4-амино-7-(дифторметокси)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он.

4-(трифторметокси)-N-(4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамид (26)

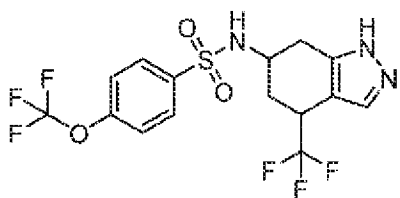


Таблица 26. Аналитические данные для соединения 26

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
60	35,1	96,08	429,8	[M+H] ⁺	2,29

Исходный материал (амин): 4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-амин.

(S)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (27)

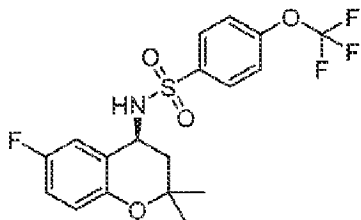


Таблица 27. Аналитические данные для соединения 27

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион ^a	t _r (мин)
120,1	68,7	92,11	418	[M-H] ⁻	2,86

^aЖХМС Способ В; Исходный материал (амин): (S)-6-фтор-2,2-диметилхроман-4-амин.

N-(2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (28)

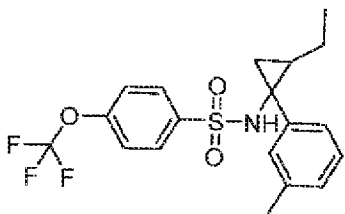


Таблица 28. Аналитические данные для соединения 28

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
58,9	38,4	100	399,9	[M+H] ⁺	2,85

Исходный материал (амин): 2-этил-1-(m-толил)циклопропан-1-амин.

N-(4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (29)

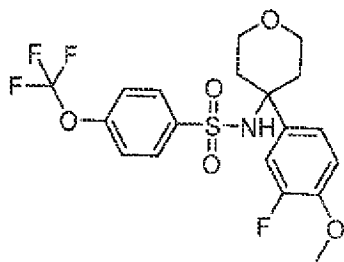


Таблица 29. Аналитические данные для соединения 29

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион ^a	t _r (мин)
23,6	3,7	100	448	[M-H] ⁻	2,2

^aЖХМС Способ В; Исходный материал (амин): 4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-амин.

N-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (30)

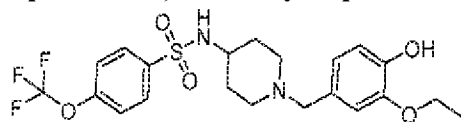


Таблица 30. Аналитические данные для соединения 30

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
26	14	98,2	474,9	[M+H] ⁺	1,77

Исходный материал (амин): 4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-2-этоксифенол.

рац N-((6R,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (31)

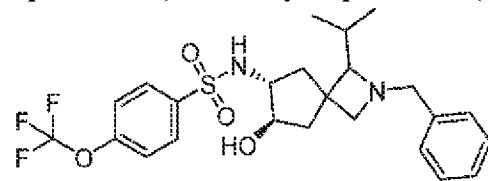


Таблица 31. Аналитические данные для соединения 31

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
172,3	86,3	95,76	498,9	[M+H] ⁺	1,90 (1,95)
¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 500 МГц): δ (ч/млн)					10,62 (шдд, J=2,8, 1,3 Гц, 1H), 7,84-8,04 (м, 3H), 7,59 (дд, J=15,2, 8,1 Гц, 2H), 7,51 (тд, J=6,4, 3,2 Гц, 2H), 7,39-7,47 (м, 3H), 4,75-5,14 (м, 1H), 4,32-4,47 (м, 1H), 4,14-4,31 (м, 1H), 3,62-4,04 (м, 3H), 3,43 (дд, J=9,8, 6,4 Гц, 1H), 3,09-3,24 (м,

		1H), 1,49-2,36 (м, 5H), 0,75-1,12 (м, 6H).
--	--	--------------------------------------------

Исходный материал (амин): рац (6R,7R)-7-амино-2-бензил-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ол.

трет-бутил 3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (32)

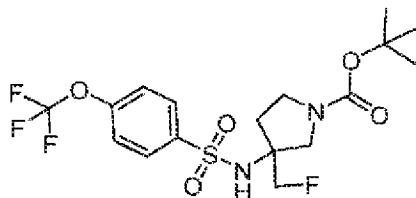


Таблица 32. Аналитические данные для соединения **32**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
8,2	4,8	98,36	386,9	[M-tBu+H] ⁺	2,51

Исходный материал (амин): трет-бутил 3-амино-3-(фторметил)пирролидин-1-карбоксилат.

3,5-диметил-N-((1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклогексил)метил)изоксазол-4-сульфонамид (33)

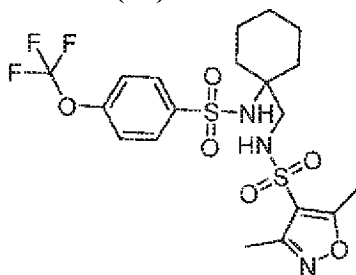


Таблица 33. Аналитические данные для соединения **33**

Количество о (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
50,3	22,7	88,61	511,8	[M+H] ⁺	2,61

Исходный материал (амин): N-((1-аминоциклогексил)метил)-3,5-диметилизоксазол-4-сульфонамид.

рац N-((2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (34)

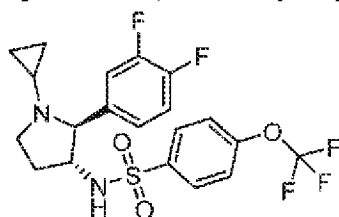
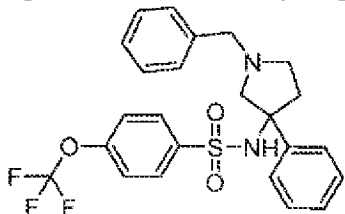


Таблица 34. Аналитические данные для соединения **34**

Количество (мг)	Выход (%)	Чистота (%)	МС (m/z)	Наблюдаемый ион	t _r (мин)
47,6	23,1	86,15	462,9	[M+H] ⁺	1,96

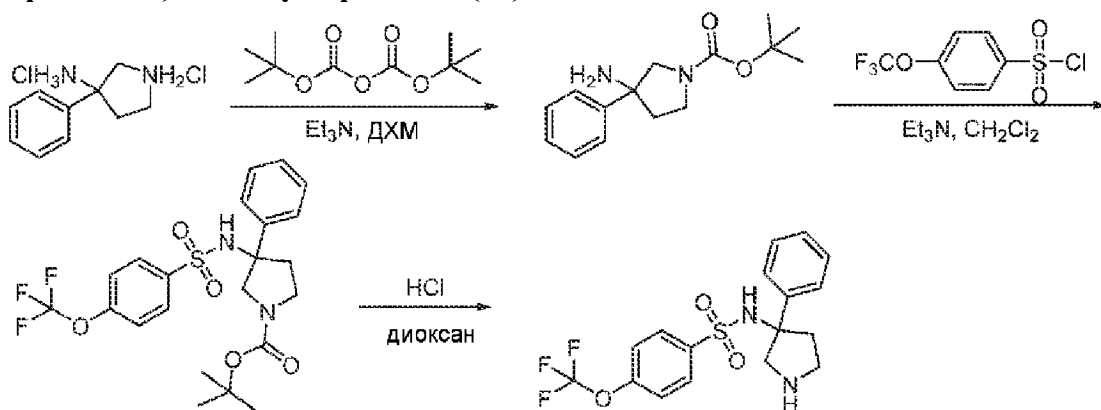
Исходный материал (амин): рац (2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-амин.

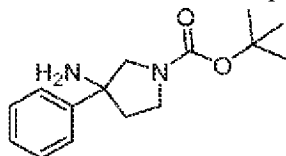
Пример 2: N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (35)



В герметично закрытой пробирке, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (35 мкл, 0,198 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 1-бензил-3-фенилпирролидин-3-амина (50 мг, 0,198 ммоль) и триэтиламина (110 мкл, 0,793 ммоль) в безводном ДХМ (2,1611 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 20 ч. Добавляют воду (10 мл) и водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% АсОН в воде). Неочищенный продукт далее очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5%. Остаток растирают в 2 М хлороводороде в диэтиловом эфире (1,0 мл, 2,00 ммоль), фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 60°C в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (39,9 мг, 39% выход, 98,9% чистота, t_r=1,63 мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 477 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (ч/млн) 10,55-11,48 (м, 1H), 8,45-9,18 (м, 1H), 7,44-7,70 (м, 5H), 7,25-7,40 (м, 2H), 7,10-7,20 (м, 2H), 6,94-7,05 (м, 5H), 4,38-4,60 (м, 2H), 3,41-4,22 (м, 4H), 2,93-3,06 (м, 1H), 2,18-2,28 (м, 1H).

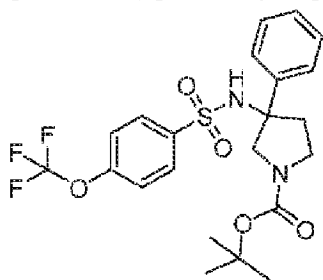
Пример 3: N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (36)



Стадия 1: Синтез трет-бутил 3-амино-3-фенилпирролидин-1-карбоксилата

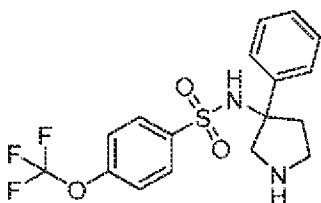
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 3-фенилпирролидин-3-амин \cdot (2 HCl) (100 мг, 0,425 ммоль) и триэтиламина (0,24 мл, 1,70 ммоль) в ДХМ (4,2526 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (93 мг, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Воду и ДХМ добавляют, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Органические слои промывают насыщенным раствором NH_4Cl , затем насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором соли, затем концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (99,5 мг, 86% выход, $t_r=0,55$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 263,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 7,47 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,58-3,35 (м, 4H), 2,23-1,85 (м, 4H), 1,42 (д, $J=4,4$ Гц, 10H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 3-фенил-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



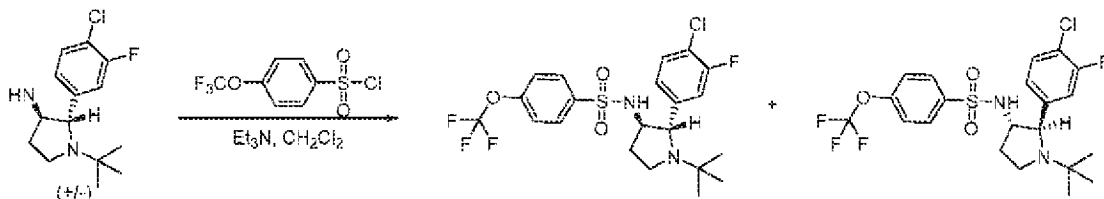
В герметично закрытой пробирке под азотом, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (0,60 мл, 3,53 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-амино-3-фенилпирролидин-1-карбоксилата (925 мг, 3,53 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 87 мг, 0,705 ммоль) в ДХМ (35,258 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 4 часов, разбавляют наполовину насыщенным раствором NaHCO_3 и ДХМ, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый разделитель, затем концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 20% до 80% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,371 г, 79% выход, $t_r=1,00$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,53 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,09-6,92 (м, 5H), 4,04 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,56-3,35 (м, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,81-2,60 (м, 1H), 2,16 (ддт, $J=21,2, 12,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,41 (д, $J=4,6$ Гц, 9H).

Стадия 3: Синтез N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**36**)



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-фенил-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (59 мг, 0,121 ммоль) в диэтиловом эфире (1,8375 мл) добавляют 2 М хлороводород в диэтиловом эфире (1,8 мл, 3,64 ммоль). Смесь перемешивают в течение 3 часов при кт, затем добавляют 4 М хлороводород в диоксане (1,8 мл, 7,28 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при кт. Смесь концентрируют в вакууме, затем обрабатывают ультразвуком в диэтиловом эфире и фильтруют с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (46 мг, 89% выход, 99,3% чистота, $t_r=1,29$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 386,9 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 600 МГц): δ (ч/млн) 9,02-9,59 (м, 2H), 8,46-8,83 (м, 1H), 7,34 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,00-7,06 (м, 3H), 6,92-6,99 (м, 2H), 4,13 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,34-3,45 (м, 3H), 2,85 (ддд, $J=9,3, 7,8, 4,0$ Гц, 1H), 2,14 (дт, $J=13,2, 9,8$ Гц, 1H).

Пример 4: рац N-((2S,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (37 и 38).

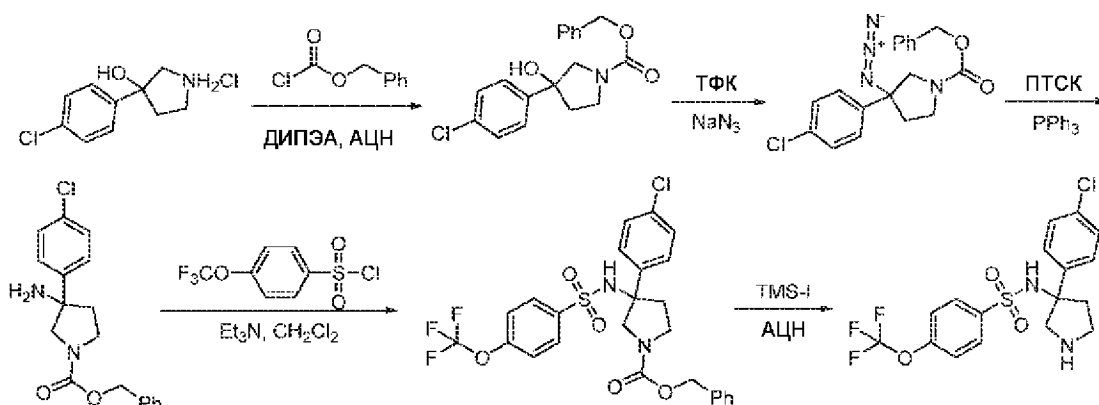


В герметично закрытой пробирке, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (542 мкл, 3,20 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору рацемического (2S,3R)-1-трет-бутил-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-амин (95%, 1,004 г, 3,52 ммоль) и триэтиламина (1,8 мл, 12,8 ммоль) в ДХМ (12,816 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 20 ч, затем разбавляют водой и ДХМ. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH +2% NH_4OH) в ДХМ от 0,2% до 5% с получением рацемического продукта в виде белого порошка (1,14 г, 70,5% выход). Энантиомеры разделяют хиральной хроматографией. Образец рацемической смеси (125 мг) растворяют обработкой ультразвуком в смеси *i*-PrOH (1,5 мл), MeOH (1,5 мл) и АЦН (2 мл), с получением раствора, имеющего концентрацию 25 мг/мл. Раствор фильтруют через гидрофильный полипропиленовый фильтр (GHP, 0,45 мкм). 20 впрысков раствора образца делают в колонку Chiralpak IB (250×20 мм, 5 мкм) с применением 10% *i*-PrOH в CO_2 в качестве подвижной фазы (Waters Prep SFC80, скорость потока=50 мл/мин, $T=40^\circ C$, $P=143$ бар, УФ обнаружение при 210 нм) с получением разделенных энантиомеров.

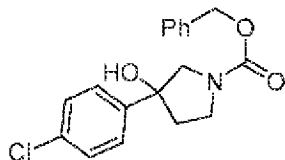
Энантиомер I (37): (338,1 мг, 21% выход, 100% чистота, $t_r=1,82$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 494 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч/млн) 8,07 (с, 1H) 7,88 (д, $J=8,80$ Гц, 2H) 7,49-7,59 (м, 2H) 7,41 (т, $J=8,07$ Гц, 1H) 7,22-7,30 (м, 1H) 7,13-7,20 (м, 1H) 4,05 (м, $J=2,40$ Гц, 1H) 3,07-3,13 (м, 1H) 2,92-3,05 (м, 2H) 1,45-1,85 (м, 2H) 0,91 (с, 9H).

Энантиомер II (38): (287,0 мг, 18% выход, 100% чистота, $t_r=1,82$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 494 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч/млн) 8,04-8,15 (м, 1H) 7,80-7,95 (м, 2H) 7,50-7,64 (м, 2H) 7,36-7,46 (м, 1H) 7,22-7,31 (м, 1H) 7,13-7,20 (м, 1H) 4,05 (м, $J=2,20$ Гц, 1H) 3,07-3,15 (м, 1H) 2,89-3,06 (м, 2H) 1,48-1,86 (м, 2H) 0,91 (с, 9H).

Пример 5: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (39)



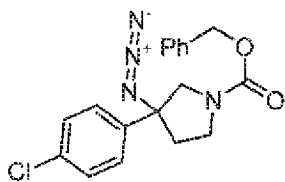
Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают гидрохлоридом 3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ола (0,60 г, 2,56 ммоль) и ДИПЭА (1,3 мл, 7,69 ммоль) в безводном ацетонитриле (9 мл). Бензилхлорформиат (97%, 413 мкл, 2,82 ммоль) добавляют по каплям при 0°C , и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Затем добавляют этилацетат (50 мл) и воду (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (1×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирают в дихлорметане, фильтруют и промывают дихлорметаном с получением белого порошка. Фильтрат очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 1% to 5% с получением бежевого порошка, который добавляют к белому порошку и сушат под вакуумом при 50°C в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (848 мг, 100% выход, $t_r=0,89$ мин). ЖХМС (Способ Е); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,46-7,26 (м,

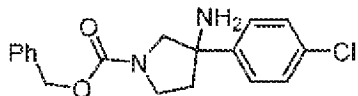
7H), 5,55 (с, 1H), 5,10 (д, J=9,8 Гц, 2H), 3,67-3,43 (м, 4H), 2,32-1,97 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



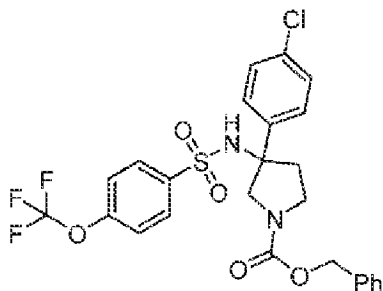
Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилатом (759 мг, 2,29 ммоль) в смеси ТФК (8,4 мл) и воды (1,33 мл) при 0°C. Азид натрия (1,04 г, 16,0 ммоль) добавляют при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют дихлорметан (10 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (15 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (815 мг, 100% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (ч/млн) 7,60-7,48 (м, 4H), 7,47-7,28 (м, 6H), 5,12 (с, 2H), 4,07-3,88 (м, 1H), 3,75-3,38 (м, 3H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,41 (дт, J=22,4, 11,8 Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (614 мг, 2,34 ммоль), затем гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (ПТСК) (1,34 г, 7,02 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (835 мг, 2,34 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч. Суспензию фильтруют, промывают ТГФ (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (890 мг, 74% выход, $t_r=1,04$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 331,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,51 (с, 3H), 7,59-7,51 (м, 4H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 5H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,13 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,07 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,82-3,53 (м, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,47 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H).

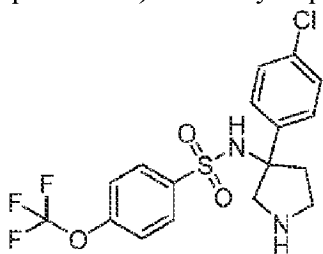
Стадия 4: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (74

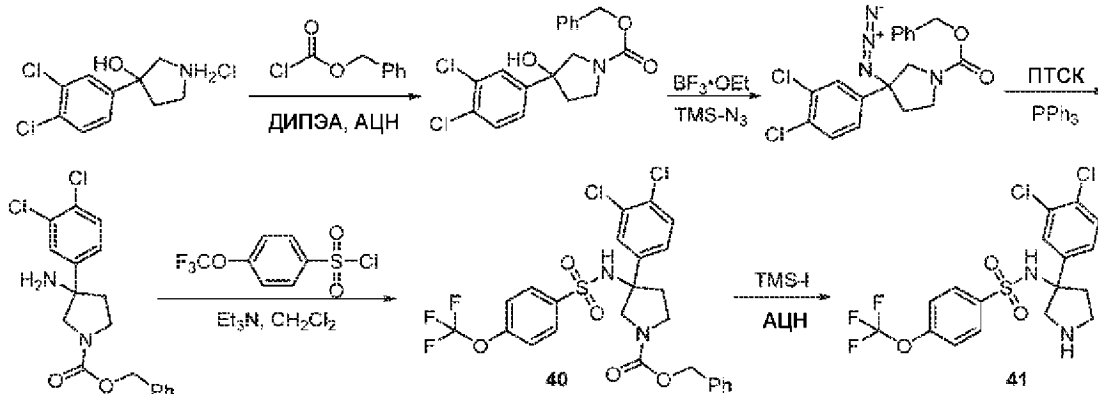
мкл, 0,437 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,398 ммоль) и триэтиламина (277 мкл, 1,99 ммоль) в ДХМ (6,1538 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют воду (5 мл), и водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка (64,4 мг, 27% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 577,2 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,64 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 7H), 7,25 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,10-7,00 (м, 4H), 5,16-5,00 (м, 2H), 4,14 (дд, $J=19,3, 11,3$ Гц, 1H), 3,66-3,32 (м, 3H), 2,69 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 2,37-2,07 (м, 1H).

Стадия 5: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**39**)

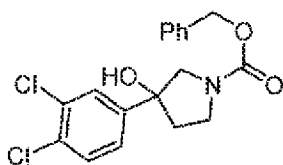


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии N-[3-(4-хлорфенил)-1-(2-феноксиацетил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (90%, 435 мг, 0,705 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (301 мкл, 2,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем разделяют между водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH +2% NH_4OH) в дихлорметане от 2% до 10%. Неочищенный продукт далее очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде (+ 0,1% AcOH) от 0% до 100%. Остаток растирают в 4 М хлороводороде в диоксане (1,8 мл, 7,05 ммоль) и диэтиловом эфире, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 70°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (27,9 мг, 9% выход, 99,4% чистота, $t_r=1,38$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 421,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 9,47 (шс, 2H), 8,69-8,99 (м, 1H), 7,40 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,00-7,08 (м, 4H), 4,12 (шд, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,34-3,43 (м, 3H), 2,82-2,89 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H).

Пример 6: бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат (40) и N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (41)

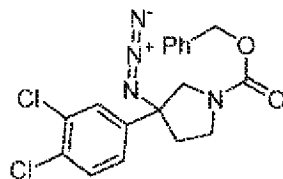


Стадия 1: Синтез бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают гидрохлоридом 3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ола (500 мг, 1,86 ммоль) и ДИПЭА (1,0 мл, 5,73 ммоль) в безводном ацетонитриле (6,5 мл). Бензил хлорформиат (97%, 300 мкл, 2,05 ммоль) добавляют по каплям при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетат и добавляют воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в ДХМ от 0% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой камеди (638 мг, 91% выход, $t_r=0,94$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 7,76 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,4, 3,7$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,42-7,26 (м, 5H), 5,69 (с, 1H), 5,13-5,07 (м, 2H), 3,67-3,44 (м, 4H), 2,36-2,19 (м, 1H), 2,04 (дт, $J=13,0, 6,6$ Гц, 1H).

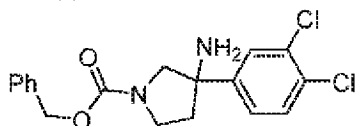
Стадия 2: бензил 3-азидо-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилат



В герметично закрытой пробирке, к раствору бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (358 мг, 0,978 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) под азотом при 0°C добавляют азидо(триметил)силан (260 мкл, 1,96 ммоль) и эфират

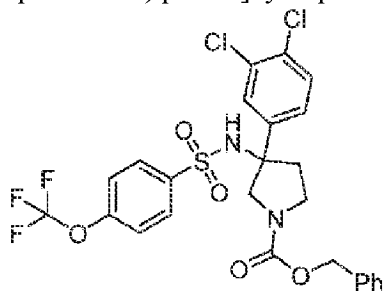
трифторида бора (242 мкл, 1,96 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение 2 д. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 по каплям. EtOAc добавляют, и слой разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (299,8 мг, 38% выход, $t_r=1,11$ мин). ЖХМС (Способ D); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 7,84 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,4, 4,9$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,4, 5,6$ Гц, 1H), 7,52 (ддд, $J=12,6, 8,4, 2,2$ Гц, 2H), 7,46-7,30 (м, 11H), 6,58 (дт, $J=10,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,17-5,11 (м, 5H), 4,59-4,47 (м, 2H), 4,39-4,26 (м, 2H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,70-3,43 (м, 3H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (121 мг, 0,463 ммоль), затем гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (ПТСК) (262 мг, 1,38 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (50%, 360 мг, 0,460 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают ТГФ и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (166,1 мг, 64% выход, $t_r=0,67$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 348,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,46 (с, 2H), 7,86-7,73 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,43-7,31 (м, 5H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,21-5,07 (м, 2H), 4,07 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,82-3,52 (м, 3H), 2,60-2,45 (м, 2H), 2,29 (с, 3H).

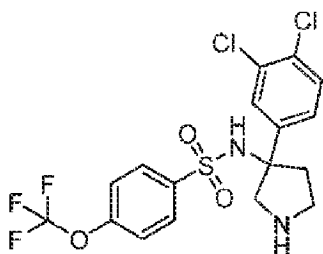
Стадия 4: Синтез бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (**40**)



В пробирке, к перемешиваемой суспензии бензил 3-амино-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (128 мг, 0,238 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (166 мкл, 1,19 ммоль),

хлорид 4-(трифторметокси)бензолсульфонила (98%, 62 мкл, 0,358 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (5,8 мг, 0,0476 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч и затем ее нагревают при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 2% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (117,6 мг, 79% выход, t_r=1,06 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 611,2 [M+Na]⁺; ¹ (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ (ч/млн) 8,67 (с, 1H), 7,55-6,99 (м, 12H), 5,17-4,98 (м, 2H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,70-3,33 (м, 3H), 2,76-2,60 (м, 1H), 2,37-2,10 (м, 1H).

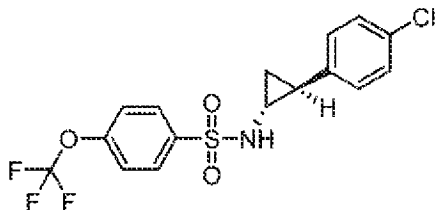
Стадия 5: N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**41**)



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пирролидин-1-карбоксилата (89 мг, 0,150 ммоль) в ацетонитриле (2,8 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (64 мкл, 0,450 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 2% до 20%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Остаток растирают в MeOH, фильтруют, промывают MeOH и диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением первой партии указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (23,4 мг, 34% выход). Фильтрат и другую фракцию, содержащую указанное в заголовке соединение, объединяют. Полученный порошок солибилизируют в смеси MeOH/ДХМ, и гомогенный раствор добавляют к диэтиловому эфиру и перемешивают в течение 2 ч. Полученный осадок фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и пентан, сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч и объединяют с первой партией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (38,6 мг, 79% выход). Объединенный осадок далее очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18 AQ 15,5 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в обоих). Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Замену соли (ацетат на хлорид) остатка проводят в HCl 2 N в диэтиловом эфире и перемешивают

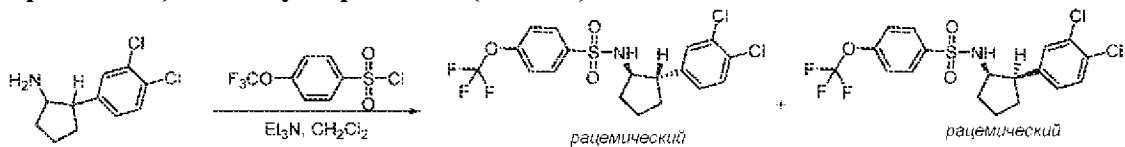
при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и пентан и сушат при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (25,4 мг, 34% выход, 95,1% чистота, $t_r=1,47$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 455 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч/млн) 9,38-7,71 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,23 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 3,44-3,37 (м, $J=11,6, 0,9$ Гц, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,90 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 2,86-2,79 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H).

Пример 7: рац N-((1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (42)



В круглодонной колбе под N_2 , 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (0,059 мл, 0,349 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору рацемического гидрохлорида (1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропан-1-амина (95%, 75 мг, 0,349 ммоль) и триэтиламина (0,19 мл, 1,40 ммоль) в безводном ДХМ (2,3273 мл). Раствор перемешивают при кт в течение ночи, затем добавляют ДХМ и полунасыщенный раствор $NaHCO_3$ и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый разделитель, затем концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением изократного элюента, содержащего 100% ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (111,1 мг, выход=81% выход, 100% чистота, $t_r=2,71$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 392 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч/млн) 8,32 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 2,39-2,23 (м, 1H), 1,95-1,74 (м, 1H), 1,23-1,03 (м, 2H).

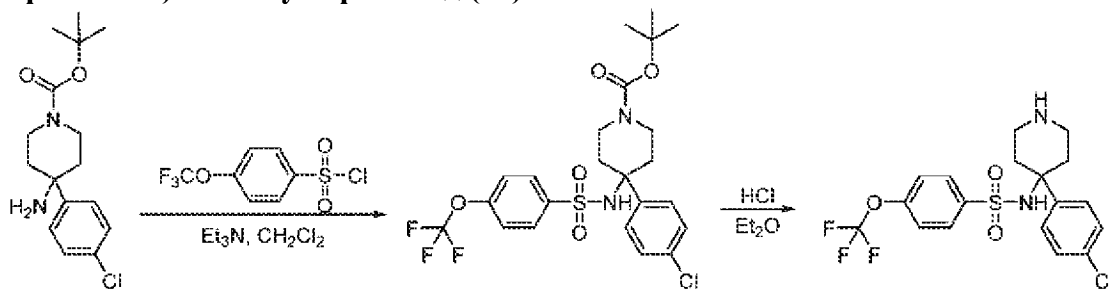
Пример 8: рац N-(2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (43 и 44)



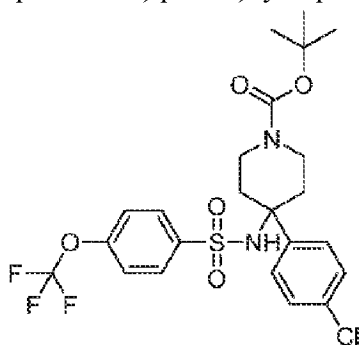
В герметично закрытой пробирке под азотом, триэтиламин (242 мкл, 1,74 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорида (113 мг, 0,435 ммоль) и 2-(3,4-дихлорфенил)циклопентан-1-амина (100 мг, 0,435 ммоль) в ДХМ (2 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 16 ч и выливают в полунасыщенный водный $NaHCO_3$. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с

применением градиента (MeOH+2% NH₄OH) в ДХМ от 1% до 5% с получением двух фракций. Первую фракцию концентрируют, и остаток растирают в пентан. Полученную суспензию фильтруют и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 16 ч с получением **диастереомера I** (рацемического) указанного в заголовке соединения (**43**) в виде белого порошка (42 мг, 21% выход, 98,9% чистота, $t_r=3$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 452,1 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (ч/млн) 7,71-7,62 (м, 3H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 3,92-3,79 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 1H), 1,94-1,71 (м, 4H), 1,62-1,49 (м, 1H), 1,46-1,32 (м, 1H). Вторую фракцию концентрируют и очищают хроматографией с обращенной фазой с применением градиента (MeCN +0,1% AcOH) в (H₂O+0,1% AcOH) от 0% до 100%. Желаемую фракцию концентрируют, и остаток разбавляют в ДХМ и полунасыщенном водном NaHCO₃. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растирают в пентан, затем добавляют несколько капель Et₂O. Полученную суспензию фильтруют, остаток промывают пентаном и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 64 ч с получением **диастереомера II** (рацемического) указанного в заголовке соединения (**42**) в виде белого порошка (31 мг, 15% выход, 99,3% чистота, $t_r=2,98$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 452,2 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ (ч/млн) 8,07 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 4H), 7,10 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 3,54 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 2,89-2,67 (м, 1H), 2,03-1,80 (м, 2H), 1,75-1,50 (м, 3H), 1,48-1,33 (м, 1H).

Пример 9: N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (45)



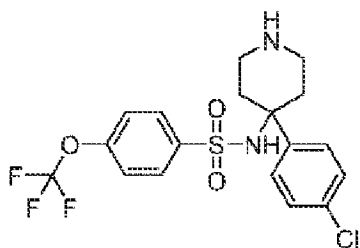
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



В пробирке, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-амино-4-(4-

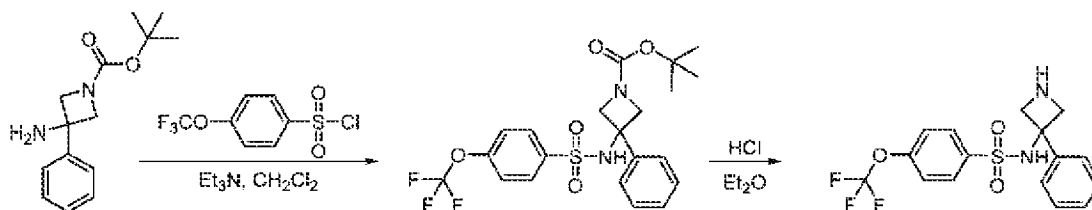
хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,643 ммоль) в ДХМ (6,4844 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (0,45 мл, 3,22 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 168 мкл, 0,968 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (16 мг, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч и затем ее нагревают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (327,3 мг, 95,08% выход, 98,74% чистота, t_r=1,06 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 435,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ч/млн) 8,22 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 2H), 3,69 (д, J=13,4 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,35 (д, J=13,5 Гц, 2H), 1,72 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (45)



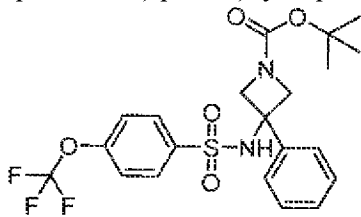
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 4 М хлороводорода в диоксане (9,0 мл, 36,0 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) добавляют трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилат (293 мг, 0,548 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при кт затем фильтруют и промывают диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (190,5 мг, 73,799% выход, 100% чистота, t_r=1,62 мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 434,8 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ (ч/млн) 8,87-8,64 (м, 2H), 8,51 (шс, 1H), 7,37 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 2H), 3,27-3,14 (м, 4H), 2,57 (шд, J=13,7 Гц, 2H), 2,08-1,98 (м, 2H).

Пример 10: N-(3-фенилазетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (46)



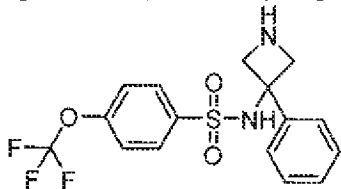
Стадия 1: Синтез трет-бутил 3-фенил-3-((4-

(трифторметокси)фенилсульфонамидо)азетидин-1-карбоксилат



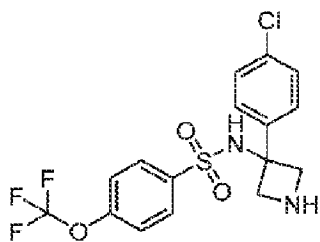
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорида (105 мг, 0,403 ммоль) в сухом ТГФ (500 мкл) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-амино-3-фенилазетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,403 ммоль) и пиридина (65 мкл, 0,805 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, затем разбавляют полунасыщенным водным NaHCO_3 и EtOAc . Водный слой экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ($\text{MeOH} + 2\% \text{NH}_4\text{OH}$) в ДХМ от 0,2% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (92 мг, 48% выход, $t_r=0,99$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 417,3 $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 9,07 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,09-7,03 (м, 3H), 4,32-4,11 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез N-(3-фенилазетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**46**)

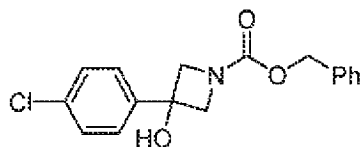


В герметично закрытой пробирке под азотом, 4 М хлороводород в диоксане (79 мкл, 0,317 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-фенил-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]азетидин-1-карбоксилата (100%, 30 мг, 0,0635 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мкл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, и добавляют еще 4 М хлороводород в диоксане (159 мкл, 0,635 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Суспензию разбавляют Et_2O (2 мл), перемешивают при кт 2 ч затем фильтруют. Остаток промывают Et_2O и сушат при пониженном давлении при 60°C в течение 64 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (23 мг, 88% выход, 99,8% чистота, $t_r=1,17$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 500 МГц) δ (ч/млн) 8,5-10,3 (м, 3H), 7,32 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,17 (д, 2H, $J=8,1$ Гц), 7,0-7,1 (м, 5H), 4,41 (с, 4H).

Пример 11: N-(3-(4-хлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**47**)

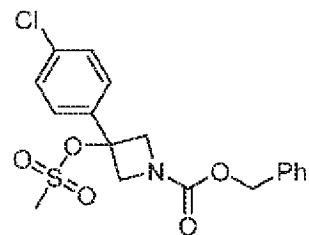


Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата

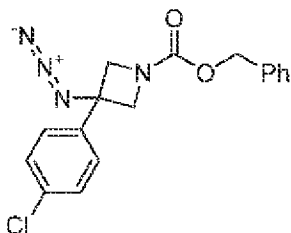


Герметично закрытую пробирку загружают 2,2,2 трифторацетатом 3-(4-хлорфенил)азетидиний-3-ола (500 мг, 1,68 ммоль) и ДИПЭА (1,2 мл, 6,72 ммоль) в безводном АЦН (6 мл). Бензилхлорформиат (263 мкл, 1,85 ммоль) добавляют по каплям при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и добавляют этилацетат (15 мл) и воду (10 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (1×15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 1% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (530 мг, 100% чистота, 99% выход, $t_r=0,90$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 318,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,56-7,50 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 5H), 6,50 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,13 (с, 4H).

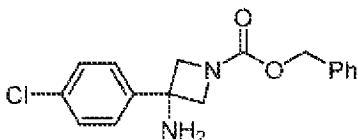
Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-метилсульфилоху-азетидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата (100%, 460 мг, 1,45 ммоль) в безводном ДХМ (8 мл) при комнатной температуре под азотом последовательно добавляют триэтиламин (404 мкл, 2,90 ммоль) и метансульфонилхлорид (100%, 225 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (585 мг, 92% чистота, 94% выход, $t_r=1,01$ мин). ЖХМС (Способ D); 1H -ЯМР (Хлороформ- d , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,44 (с, 4H), 7,39-7,28 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 4,72-4,47 (м, 4H), 2,55 (с, 3H).

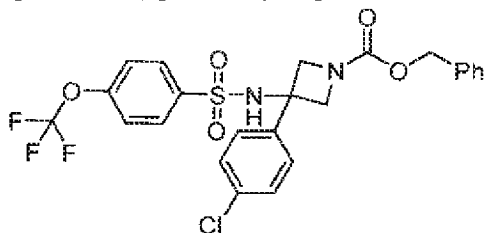
Стадия 3: Синтез бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)азетидин-1-карбоксилата

Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-(4-хлорфенил)-3-метилсульфонилоху-азетидин-1-карбоксилатом (570 мг, 1,44 ммоль) в смеси безводного ДХМ (1,5 мл) и безводного ДМФ (8 мл). NaN₃ (281 мг, 4,32 ммоль) добавляют при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и добавляют воду (2 мл) и дихлорметан (5 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×3 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 10% до 40% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (279 мг, 100% чистота, 57% выход, t_r=1,02 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 343,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,63-7,45 (м, 4H), 7,42-7,23 (м, 5H), 5,08 (д, J=2,2 Гц, 2H), 4,79-4,17 (м, 4H).

Стадия 4: Синтез бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)азетидин-1-карбоксилата

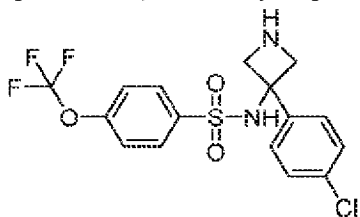
В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (211 мг, 0,805 ммоль), затем 4-метилбензолсульфоновую кислоту (459 мг, 2,42 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)азетидин-1-карбоксилата (276 мг, 0,805 ммоль) в ТГФ (3,4 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч. Суспензию фильтруют, промывают ТГФ (5 мл) и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (263 мг, 100% чистота, 67% выход, t_r=0,61 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 317,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,88 (с, 3H), 7,61-7,52 (м, 4H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,42-7,30 (м, 5H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,36 (т, J=11,5 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 5: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]азетидин-1-карбоксилата



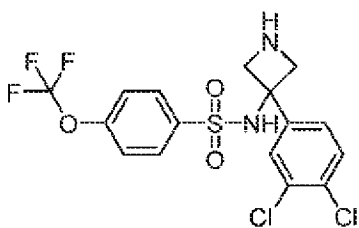
Герметично закрытую пробирку под азотом загружают бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)азетидин-1-карбоксилатом 4-метилбензолсульфоновой кислоты (100 мг, 0,205 ммоль) и триэтиламино (143 мкл, 1,02 ммоль) в безводном ДХМ (4 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (38 мкл, 0,225 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 22 ч и при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и добавляют дихлорметан (5 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (86 мг, 92% чистота, 72% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 541,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 9,17 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 7H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18-7,06 (м, 4H), 5,05 (с, 2H), 4,34 (с, 4H).

Стадия 6: Синтез N-[3-(4-хлорфенил)азетидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (47)

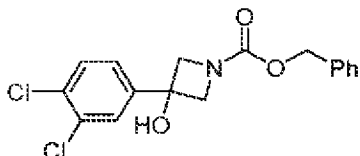


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]азетидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,148 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (63 мкл, 0,444 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол в дихлорметане от 4% до 15%. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (+ 0,1% АсОН в воде). Остаток растирают в 4 М HCl в диэтиловом эфире (370 мкл, 1,48 ммоль) в течение 3 ч, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 70°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (28,5 мг, 100% чистота, 44% выход, $t_r=1,31$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 407 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 9,17 (с, 1H), 7,44-7,30 (м, 7H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18-7,06 (м, 4H), 5,05 (с, 2H), 4,34 (с, 4H).

Пример 12: N-(3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (48)

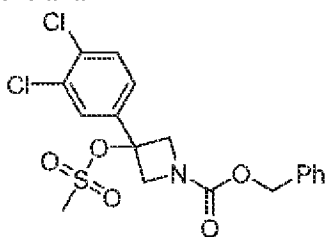


Стадия 1: Синтез бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата



В трехгорлую груглонную колбу, к перемешиваемой суспензии магния (113 мг, 4,63 ммоль) и кристалла йода (каталитического) в безводном ТГФ (2 мл) при кт под азотом добавляют несколько капель раствора 1-бром-3,4-дихлорбензола (97%, 0,46 мл, 3,48 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакцию нагревают при 50°C до появления изменения цвета (с оранжевого на желтый). Затем, остаток раствора добавляют по каплям и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч (до потребления магния). Затем реакцию охлаждают до 0°C, и раствор бензил 3-оксоазетидин-1-карбоксилата (95%, 500 мг, 2,31 ммоль) в безводном ТГФ (1,3 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь оставляют нагреваться до кт и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NH₄Cl и добавляют EtOAc. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 75%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (776,2 мг, 100% чистота, 95% выход, t_r=0,95 мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 4H), 7,36-7,31 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,22-4,08 (м, 4H).

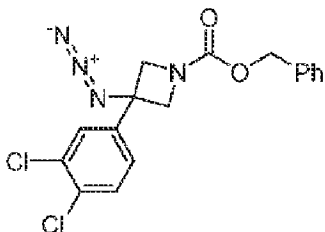
Стадия 2: Синтез бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-метилсульфонилокси-азетидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-гидрокси-азетидин-1-карбоксилата (660 мг, 1,87 ммоль) в безводном ДХМ (9 мл) при 0°C под азотом добавляют триэтиламин (1,0 мл, 7,17 ммоль) и метансульфонилхлорид (100%, 290 мкл, 3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной

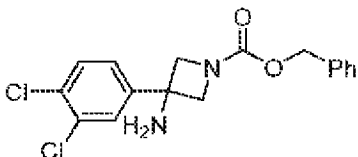
температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (137,5 мг). Неочищенный продукт применяют непосредственно на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 4,59-4,49 (м, 4H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-азидо-3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата



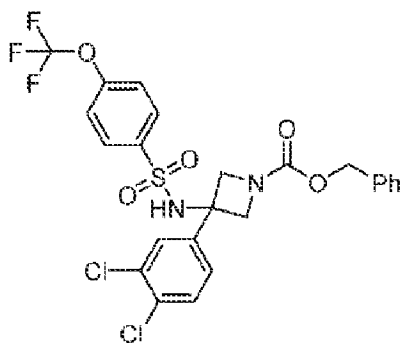
Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-метилсульфонилокси-азетидин-1-карбоксилатом (806 мг, 1,87 ммоль) в смеси безводного ДМФ (9,2492 мл) и азид натрия (365 мг, 5,62 ммоль) добавляют при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл) и водой (25 мл) и добавляют дихлорметан (50 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×50 мл). Объединенные органические слои сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 0% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (577,8 мг, 98% чистота, 80,139% выход, $t_r=1,06$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,53-7,48 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 5H), 7,23 (дд, $J=8,4, 2,3$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,35 (д, $J=1,7$ Гц, 4H).

Стадия 4: Синтез бензил 3-амино-3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата



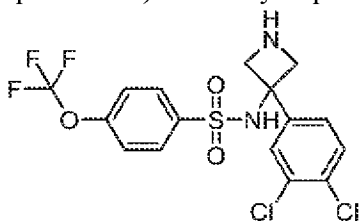
В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (426 мг, 1,62 ммоль), затем 4-метилбензолсульфоновую кислоту (920 мг, 4,84 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-1-карбоксилата (98%, 621 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ (9 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством ТГФ и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (596,2 мг, 100% чистота, 70,624% выход, $t_r=0,65$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 351,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{ПТСК}]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (с, 3H), 7,86-7,74 (м, 2H), 7,53 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,44-7,29 (м, 5H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,32 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 5: Синтез бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]азетидин-1-карбоксилата



В пробирке, к перемешиваемой суспензии 4-метилбензолсульфоната 1-((бензилокси)карбонил)-3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-аминия (202 мг, 0,386 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (269 мкл, 1,93 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 101 мкл, 0,581 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (4,8 мг, 0,0397 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40°C и перемешивают при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (79 мг, 98% чистота, 36% выход, t_r=1,05 мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (с, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,41-7,25 (м, 9H), 7,19 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,40-4,29 (м, 4H).

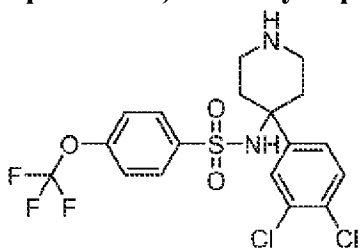
Стадия 6: Синтез N-[3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**48**)



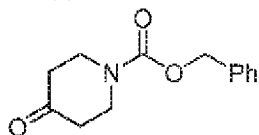
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]азетидин-1-карбоксилата (79 мг, 0,137 ммоль) в безводном АЦН (2 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (58 мкл, 0,408 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Остаток растирают в ацетонитриле, фильтруют, промывают ацетонитрилом и сушат под вакуумом при кт в течение ночи. К остатку добавляют воду, триэтиламин (96 мкл, 0,689 ммоль) и метилтетрагидрофуран. Слои разделяют. Органический слой промывают еще один раз водой и триэтиламин (96

мкл, 0,689 ммоль). Объединенные органические слои промывают один раз метилтетрагидрофураном. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют диэтиловый эфир и 2 М хлороводороде в Et_2O (0,69 мл, 1,37 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (34,4 мг, 96,57% чистота, 51% выход, $t_r=1,64$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,12-8,76 (м, 3H), 7,40 (с, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 4,55-4,29 (м, 4H).

Пример 13: N-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (49)

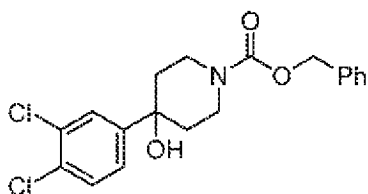


Стадия 1: Синтез бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата



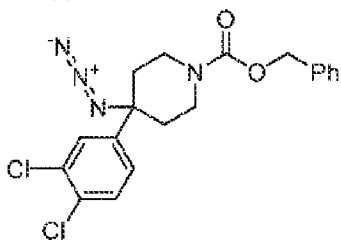
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору гидрохлорида пиперидин-4-она (1:1) (98%, 3,00 г, 21,7 ммоль) и ДИПЭА (23 мл, 0,132 моль) в ДХМ (70 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют бензилхлорформиат (6,2 мл, 43,6 ммоль) и ДМАП (265 мг, 2,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония. Затем добавляют дихлорметан и воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 10% до 75% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,89 г, 100% чистота, 77% выход, $t_r=0,71$ мин). ЖХМС (Способ D); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,35 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,70 (т, $J=6,1$ Гц, 4H), 2,40 (т, $J=6,3$ Гц, 4H).

Стадия 2: Синтез бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата



В трехгорлую грушеобразную колбу, к перемешиваемой суспензии магния (198 мг, 8,15 ммоль) и кристалла йода в безводном ТГФ (6,8 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют несколько капель раствора 1-бром-3,4-дихлорбензола (97%, 823 мкл, 6,23 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл). Реакцию нагревают при 50°C до обесцвечивания (от оранжевого до бесцветного). Затем, остаток раствора добавляют по каплям и перемешивают при 50°C в течение 1 ч (до потребления магния). Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C, и раствор бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,29 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) добавляют по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,04 г, 98% чистота, 63% выход, $t_r=1,00$ мин). ЖХМС (Способ D); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,71 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,36-7,30 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,95 (дд, $J=13,4, 3,3$ Гц, 2H), 3,28-3,09 (м, 2H), 1,86 (тд, $J=13,1, 4,8$ Гц, 2H), 1,57 (д, $J=13,2$ Гц, 2H).

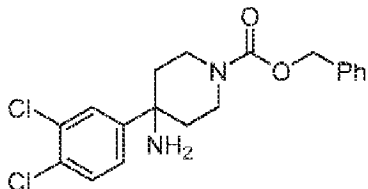
Стадия 3: Синтез бензил 4-азидо-4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, раствор бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,789 ммоль) в безводном ДХМ (3,6 мл) добавляют по каплям при 0°C к раствору азидо(триметил)силана (126 мкл, 0,949 ммоль) и BF_3 эфирата (585 мкл, 4,74 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл). Водный слой три раза экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (301,9 мг, 60% чистота, 57% выход,

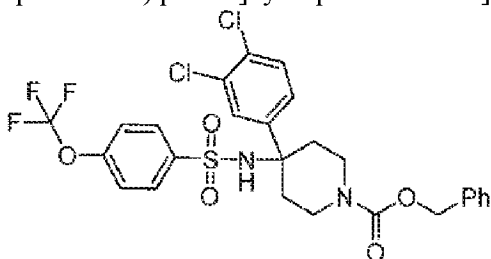
$t_r=1,12$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,78 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 5H), 5,10 (с, 2H), 3,95 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,30-3,07 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 4H). Продукт получают в виде неразделяемой смеси с бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилатом.

Стадия 4: Синтез бензил 4-амино-4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (134 мг, 0,512 ммоль), затем п-толуолсульфоновую кислоту (255 мг, 1,34 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору неразделимой смеси бензил 4-азидо-4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (60%, 302 мг, 0,447 ммоль) и бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (40%, 302 мг, 0,333 ммоль) в ТГФ (2,1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством ТГФ. Фильтрат концентрируют и очищают хроматографией с обращенной фазой (C18Aq - 100 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% АсОН в воде и ацетонитрил). Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (84,9 мг, 84% чистота, 42% выход, $t_r=0,67$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,70-3,57 (м, 2H), 3,39-3,33 (м, 2H), 2,35-2,20 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 2H).

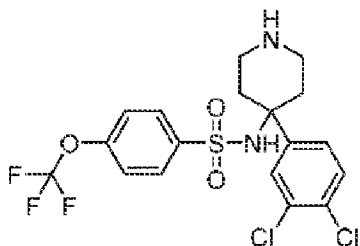
Стадия 5: Синтез бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В пробирке, к перемешиваемой суспензии бензил 4-амино-4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (84%, 87 мг, 0,192 ммоль) в ДХМ (1,9 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (134 мкл, 0,961 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 50 мкл, 0,290 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2,4 мг, 0,0198 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч, и затем ее нагревают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ.

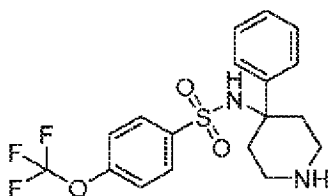
Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0,5% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди (51 мг, 93% чистота, 41% выход, $t_r=1,08$ мин). ЖХМС (Способ E); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,40-7,29 (м, 5H), 7,28-7,22 (м, 4H), 7,13 (дд, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 2H).

Стадия 6: Синтез N-[4-(3,4-дихлорфенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**49**)

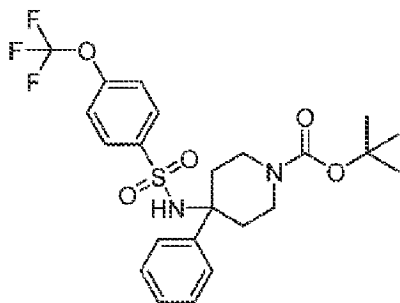


В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 4-(3,4-дихлорфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (51 мг, 0,0845 ммоль) в ацетонитриле (1,3 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (36 мкл, 0,254 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Неочищенный продукт сушат загрузкой в дикалит и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол (0,7 N NH_3) в дихлорметане от 1% до 20%. Желаемые фракции объединяют и промывают водой и триэтиламино (59 мкл, 0,423 ммоль). Водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18Aq 30 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в обоих). Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Замену соли (ацетат на хлоридат) остатка проводят в диэтиловом эфире, затем растворе 2 M хлороводорода в Et_2O (0,43 мл, 0,850 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 45°C в течение выходных с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (20,4 мг, 99,75% чистота, 48% выход, $t_r=1,49$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 (шд, $J=0,7$ Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 3H), 7,17-7,09 (м, 1H), 3,23 (шд, $J=6,4$ Гц, 4H), 2,54 (шс, 2H), 2,13-1,95 (м, 2H).

Пример 14: N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**50**)

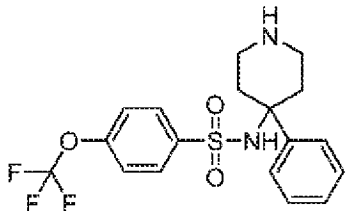


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-фенил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-фенилпиперидин-1-карбоксилатом (150 мг, 0,543 ммоль), ДМАП (13 мг, 0,109 ммоль) и триэтиламино (303 мкл, 2,17 ммоль) в ДХМ (9 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (101 мкл, 0,597 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и водой (15 мл) и добавляют дихлорметан (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×15 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (266 мг, 98% чистота, 96% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 523,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,16 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,17 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,08 (дд, $J=7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,00-6,89 (м, 3H), 3,70 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,38 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,73 (т, $J=10,5$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

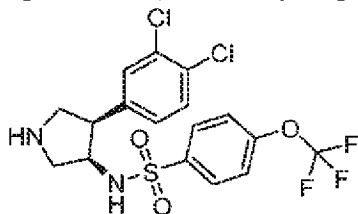
Стадия 2: Синтез N-(4-фенил-4-пиперидил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



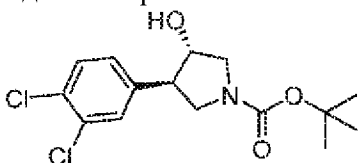
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 2 M хлороводорода в диэтиловом эфире (15 мл, 30,0 ммоль) добавляют трет-бутил 4-фенил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилат (265 мг, 0,529 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре затем фильтруют и промывают диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида указанного в

заголовке соединения в виде белого порошка (175,8 мг, 99,9% чистота, 77% выход, $t_r=1,71$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 401,0 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , 300К) δ ч/млн 8,79 (шс, 2H), 8,43 (шс, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 7,12-7,19 (м, 2H), 7,04-7,10 (м, 2H), 6,91-7,03 (м, 3H), 3,12-3,29 (м, 4H), 2,59 (шд, $J=13,7$ Гц, 2H), 1,98-2,10 (м, 2H).

Пример 15: рац N-((3R,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (51)



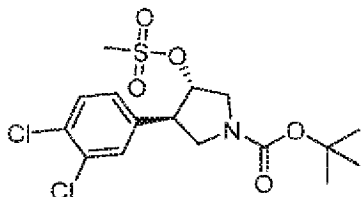
Стадия 1: Синтез трет-бутил рац-(3R,4S)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, оборудованной термометром и конденсатором с обратным холодильником, под азотом, суспензию йодида меди (I) (93 мг, 0,486 ммоль) и йода (25 мг, 0,0972 ммоль) в сухом ТГФ (18 мл) перемешивают при кт. Добавляют несколько капель раствора 1-бром-3,4-дихлорбензола (2493 мкл, 19,4 ммоль) в сухом ТГФ (18 мл) и смесь перемешивают при нарастающем нагревании до обесцвечивания смеси (60°C). Остаток раствора добавляют по каплям в течение 20 сек и смесь перемешивают при 60°C до потребления магния (30 мин). Смесь перемешивают при 0°C, добавляют магний (520 мг, 21,4 ммоль), затем раствор трет-бутил 6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (1,80 г, 9,72 ммоль) в сухом ТГФ (9 мл) добавляют по каплям в течение 20 секунд. Смесь перемешивают при кт в течение 2 ч и охлаждают до 0°C. Смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 30%. Желаемые фракции концентрируют и очищают хроматографией с обращенной фазой на силикагеле с применением градиента (MeCN +0,2% AcOH) в (H_2O +0,2% AcOH) от 0% до 100%. Желаемые фракции объединяют и АЦН выпаривают. Смесь подщелачивают насыщенным водным $NaHCO_3$ и три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,32 г, >95% чистота, 24% выход, $t_r=0,93$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 276,1 $[M-tBu+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,64-7,52 (м, 2H), 7,30 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,22 (р, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,71 (дд, $J=10,6, 7,8$ Гц, 1H), 3,57 (дд,

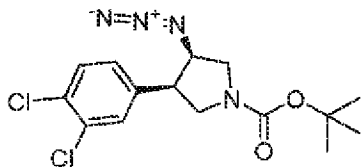
$J=10,8, 6,6$ Гц, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 1H), 3,11-2,96 (м, 1H), 1,41 (д, $J=3,9$ Гц, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил рац-(3R,4S)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-метилсульфонилокси-пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, раствор трет-бутил рац-(3R,4S)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (100%, 470 мг, 1,41 ммоль) и триэтиламина (394 мкл, 2,83 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) перемешивают при 0°C. Метансульфонилхлорид (164 мкл, 2,12 ммоль) добавляют по каплям, и смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин и при кт в течение 3 ч. Смесь дважды промывают насыщенным водным NaHCO_3 , объединенные органические слои экстрагируют ДХМ, объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (520 мг, 100% чистота, 89% выход, $t_r=0,98$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 310,1 $[\text{M}-\text{Вос}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,70-7,57 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 5,28 (кв, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,88-3,58 (м, 3H), 3,48-3,37 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

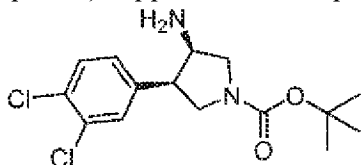
Стадия 3: Синтез трет-бутил рац-(3R,4R)-3-азидо-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, азид натрия (330 мг, 5,07 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил рац-(3R,4S)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-метилсульфонилокси-пирролидин-1-карбоксилата (520 мг, 1,27 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл). Смесь перемешивают при 75°C в течение 23 ч. Смесь оставляют охлаждаться до кт и разбавляют EtOAc и насыщенным водным NaHCO_3 . Органический слой промывают насыщенным водным NaHCO_3 , сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 30% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (335 мг, 100% чистота, 74% выход, $t_r=1,09$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 300,9 $[\text{M}-t\text{Bu}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,67-7,56 (м, 2H), 7,35 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,63 (т, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,79-3,66 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

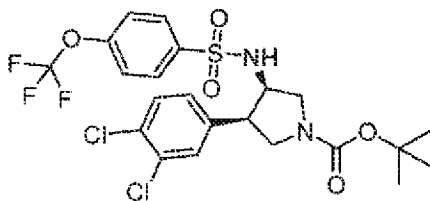
Стадия 4: Синтез трет-бутил рац-(3R,4R)-3-амино-4-(3,4-

дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



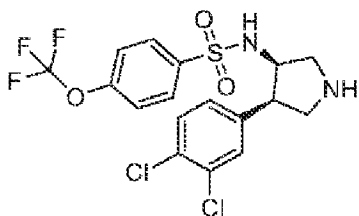
В герметично закрытой пробирке под азотом, связанный полимером трифенилфосфин (344 мг, 1,03 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил рац-(3R,4R)-3-азидо-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (335 мг, 0,938 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (2 мл). Раствор перемешивают при 45°C в течение 16 ч и фильтруют. Остаток промывают ДХМ, и фильтрат сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (203 мг, 100% чистота, 65% выход, $t_r=0,63$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 275,1 $[M-tBu+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,58 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 3H), 3,51-3,33 (м, 2H), 3,17-3,02 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез трет-бутил рац-(3R,4R)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пирролидин-1-карбоксилата



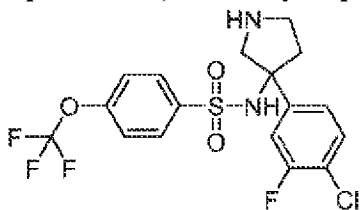
В герметично закрытой пробирке под азотом, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (46 мкл, 0,272 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил рац-(3R,4R)-3-амино-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,272 ммоль), триэтиламина (151 мкл, 1,09 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амина (99%, 3,4 мг, 0,0272 ммоль) в сухом ДХМ (300 мкл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч и выливают в полунасыщенный $NaHCO_3$. Водный слой экстрагируют ДХМ, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH +2% NH_4OH) в ДХМ от 0,5% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (98 мг, 99% чистота, 64% выход, $t_r=1,08$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 499,1 $[M-tBu+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,21-7,95 (м, 1H), 7,72 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 7,36-7,25 (м, 1H), 7,16-7,00 (м, 1H), 4,28-4,02 (м, 1H), 3,70-3,44 (м, 3H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,14-2,90 (м, 1H), 1,39 (д, $J=18,2$ Гц, 9H).

Стадия 6: Синтез N-[рац-(3R,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида

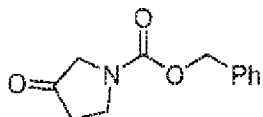


В герметично закрытой пробирке под азотом, 4 М хлороводород в диоксане (1,7 мл, 6,84 ммоль) добавляют к перемешиваемой суспензии трет-бутил рац-(3R,4R)-3-(3,4-дихлорфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфоамино]пирролидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,171 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч и добавляют метанол (1 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 4 ч и концентрируют. Остаток растирают в Et₂O и суспензию фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 60°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. (76 мг, 100% чистота, 90% выход, t_r=1,5 мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 455,0 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц) δ 9,43 (шс, 2H), 8,1-8,7 (м, 1H), 7,7-7,7 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 3H), 7,39 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,12 (дд, 1H, J=2,2, 8,4 Гц), 4,33 (шс, 1H), 3,5-3,7 (м, 3H), 3,42 (дд, 1H, J=6,2, 12,5 Гц), 3,02 (дд, 1H, J=3,0, 12,4 Гц).

Пример 16: N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (52)



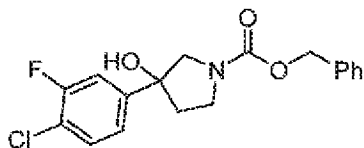
Стадия 1: Синтез бензил 3-оксопирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору гидрохлорида пирролидин-3-она (1:1) (97%, 5,00 г, 39,9 ммоль) и ДИПЭА (42 мл, 0,239 моль) в ДХМ (200 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют бензилхлорформиат (12 мл, 83,8 ммоль) и ДМАП (487 мг, 3,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и добавляют дихлорметан (100 мл) и воду (50 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 20% до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,59 г, 100% чистота, 53% выход, t_r=0,68 мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,45-7,25 (м, 5H), 5,13

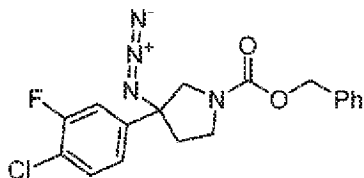
(с, 2H), 3,73 (д, J=24,2 Гц, 4H), 2,58 (т, J=7,2 Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В трехгорлую груглодонную колбу, к перемешиваемому раствору 0,5 М бром(4-хлор-3-фторфенил)магния (5,3 мл, 2,65 ммоль) при 0°C под азотом добавляют по каплям раствор бензил 3-оксопирролидин-1-карбоксилата (97%, 500 мг, 2,21 ммоль) в безводном ТГФ (4,5 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NH₄Cl и добавляют EtOAc. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (355,7 мг, 100% чистота, 46% выход, t_r=0,90 мин). ЖХМС (Способ E); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,60-7,52 (м, 2H), 7,42-7,29 (м, 6H), 5,68 (с, 1H), 5,12-5,07 (м, 2H), 3,65-3,45 (м, 4H), 2,34-2,21 (м, 1H), 2,04 (дт, J=12,7, 6,7 Гц, 1H).

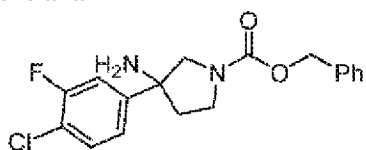
Стадия 3: Синтез бензил 3-азидо-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (286 мг, 0,818 ммоль) в смеси ТФК (2,8 мл) и воды (0,45 мл) при 0°C добавляют NaN₃ (372 мг, 5,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После этого, реакционную смесь нагревают при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и медленно выливают в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и лед. Водный слой три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (212,2 мг, 88% чистота, 61% выход, t_r=1,04 мин). ЖХМС (Способ E); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,73-7,64 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 6H),

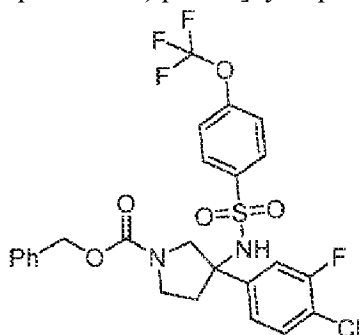
5,12 (с, 2H), 4,01 (ддд, J=10,0, 7,5, 3,1 Гц, 1H), 3,69-3,43 (м, 3H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,48-2,32 (м, 1H).

Стадия 4: Синтез бензил 3-амино-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (150 мг, 0,572 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (300 мг, 1,58 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)пирролидин-1-карбоксилата (88%, 212 мг, 0,498 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством ТГФ, затем диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом в течение 72 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (210 мг, 98% чистота, 79% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 349,3 [M+H-ПТСК]; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (с, 3H), 7,73 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 6H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,18-5,08 (м, 2H), 4,06 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,81-3,52 (м, 3H), 2,57-2,45 (м, 2H), 2,29 (с, 3H).

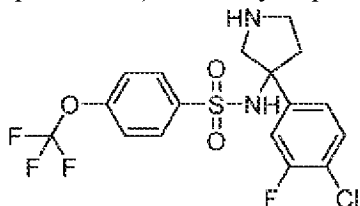
Стадия 5: Синтез бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемой суспензии бензил 3-амино-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)пирролидин-1-карбоксилат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (80 мг, 0,154 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (104 мкл, 0,746 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 40 мкл, 0,231 ммоль) и, наконец, N, N-диметилпиридин-4-амин (3,7 мг, 0,0306 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч и затем ее нагревают при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в ДХМ. К суспензии добавляют диэтиловый эфир, и суспензию перемешивают в течение 1 ч. Полученную

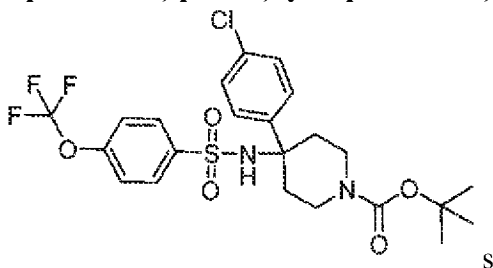
суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром (+ несколько капель ДХМ) и сушат под вакуумом при 40°C в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (75,5 мг, 96% чистота, 82% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 595,2 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,7, 1,4$ Гц, 2H), 7,41-7,20 (м, 8H), 7,06-6,99 (м, 1H), 6,97 (дд, $J=8,4, 1,7$ Гц, 1H), 5,15-5,01 (м, 2H), 4,12 (дд, $J=20,4, 11,5$ Гц, 1H), 3,60 (дд, $J=15,0, 11,4$ Гц, 1H), 3,54-3,33 (м, 2H), 2,77-2,62 (м, 1H), 2,35-2,13 (м, 1H).

Стадия 6: Синтез N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



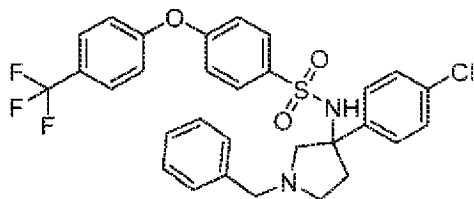
В круглодонной колбе под азотом, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,130 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,9 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (55 мкл, 0,386 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 2% до 20%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Остаток очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18Aq 100 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в воде и ацетонитрил). Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Замену соли остатка проводят в диэтиловом эфире, затем добавляют раствор 2 М хлороводорода в Et₂O (0,65 мл, 1,30 ммоль) и перемешивают при кт в течение 2 ч. Суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (32,3 мг, 98,43% чистота, 51% выход, $t_r=1,38$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 439 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,68-9,17 (м, 2H), 8,81 (шс, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=10,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 4,16-4,00 (м, 1H), 3,46-3,34 (м, 3H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 1H).

Пример 17: трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат (53)

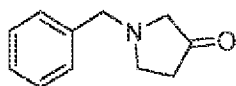


В пробирке, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,643 ммоль) в ДХМ (6,4844 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (0,45 мл, 3,22 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонил хлорид (98%, 168 мкл, 0,968 ммоль) и ДМАП (16 мг, 0,129 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч и затем ее нагревают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (327,3 мг, 98,74% чистота, 95,08% выход, t_r=3,0 мин). Продукт затем может быть высушен при пониженном давлении при 45°C. ЖХМС (Способ С): m/z найдено 534 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц) δ 8,21 (с, 1H), 7,38 (д, 2H, J=8,9 Гц), 7,22 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,09 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,8 Гц), 3,68 (шд, 2H, J=13,2 Гц), 3,22 (шд, 2H, J=2,3 Гц), 2,34 (шд, 2H, J=13,2 Гц), 1,71 (шт, 2H, J=10,6 Гц), 1,39 (с, 9H).

Пример 18: N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид (54)

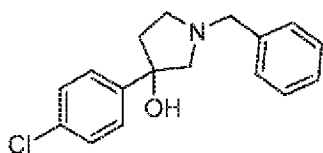


Стадия 1: Синтез 1-бензилпирролидин-3-она



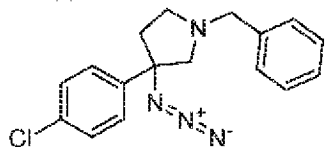
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемой суспензии гидрохлорида пирролидин-3-она (1:1) (97%, 5,00 г, 39,9 ммоль) в смеси (бромметил)бензола (5,5 мл, 46,3 ммоль) в этилацетате (8,75 мл) и ДХЭ (95 мл) при комнатной температуре добавляют триэтиламин (14 мл, 0,100 моль) и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 2% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,43 г, 100% чистота, 34,759% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ 7,38-7,23 (м, 5H), 3,69 (с, 2H), 2,89-2,83 (м, 4H), 2,35 (т, J=6,9 Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез 1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ола



В трехгорлую груглонную колбу, к перемешиваемому раствору 1 М бром(4-хлорфенил)магний (3,1 мл, 3,15 ммоль) в безводном ТГФ (11 мл) при 0°C под азотом добавляют раствор 1-бензилпирролидин-3-она (500 мг, 2,85 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl и EtOAc добавляют. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 2% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (382,9 мг, 95% чистота, 44,298% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 288,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,54-7,49 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 6H), 7,24 (ддд, J=9,3, 4,1, 1,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,85-2,72 (м, 3H), 2,67 (д, J=9,7 Гц, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H).

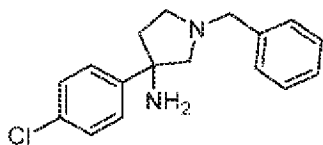
Стадия 3: Синтез 3-азидо-1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидина



В герметично закрытой пробирке, к раствору 1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ола (935 мг, 3,25 ммоль) в безводном ДХМ (16,414 мл) под азотом при 0°C добавляют азидо(триметил)силан (0,86 мл, 6,51 ммоль) и BF₃ эфират (0,80 мл, 6,51 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Затем, реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи еще раз. Дополнительный азидо(триметил)силан (0,86 мл, 6,51 ммоль) и BF₃ эфират (0,80 мл, 6,51 ммоль) добавляют при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4 ч. Дополнительный BF₃ эфират (0,80 мл, 6,50 ммоль) добавляют при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ по каплям (барботируют). ДХМ добавляют и слой разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 1% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке продукта (535 мг, 100% чистота, 52,116% выход, $t_r=0,63$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z

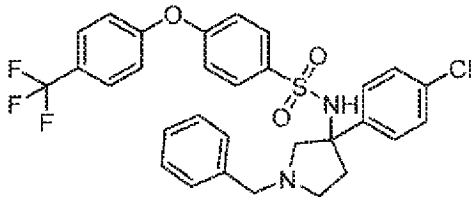
найдено 313,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,45 (д, J=3,7 Гц, 4H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,25 (дт, J=5,5, 2,8 Гц, 1H), 3,71 (д, J=3,3 Гц, 2H), 3,18 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,99 (кв, J=7,7, 7,0 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,61 (кв, J=7,9, 7,4 Гц, 1H), 2,43-2,35 (м, 2H).

Стадия 4: Синтез 1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-амина



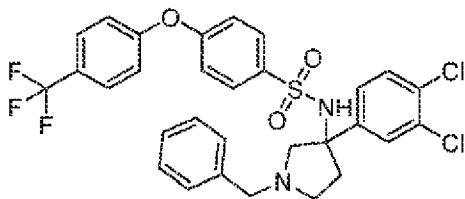
В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (452 мг, 1,72 ммоль), затем 4-метилбензолсульфовую кислоту (976 мг, 5,13 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-азидо-1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидина (535 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре 2,5 ч. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством ТГФ и Et₂O и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (919 мг, 100% чистота, 85,126% выход, t_r=0,48 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 287,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,74-7,18 (м, 13H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 4H), 4,48 (с, 2H), 4,14 (с, 1H), 2,62 (д, J=41,2 Гц, 2H), 2,39 (д, J=47,9 Гц, 1H), 2,30 (с, 6H).

Стадия 5: Синтез N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамида (**54**)



В пробирке, к перемешиваемой суспензии 4-[4-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонилхлорида (107 мкл, 0,487 ммоль) в ДХМ (15 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют 1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-амин; 4-метилбензолсульфовую кислоту (300 мг, 0,475 ммоль) и триэтиламин (0,50 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (132,8 мг, 96,02% чистота, 47,596% выход, t_r=2,01 мин). Продукт может быть высушен при пониженном давлении при 45°C. ЖХМС (Способ C): m/z найдено 587 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,33-7,13 (м, 12H), 7,00-6,93 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,16-3,03 (м, 2H), 2,64 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H).

Пример 19: N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид (55)

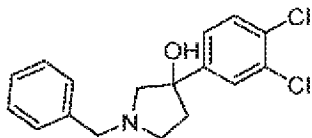


Стадия 1: Синтез 1-бензилпирролидин-3-она



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемой суспензии гидрохлорида пирролидин-3-она (1:1) (97%, 5,00 г, 39,9 ммоль) в смеси этилацетата (8,75 мл) и ДХЭ (95 мл) при комнатной температуре добавляют (бромметил)бензол (5,5 мл, 46,3 ммоль) и триэтиламин (14 мл, 0,100 моль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 2% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,43 г, 100% чистота, 34% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,38-7,23 (м, 5H), 3,69 (с, 2H), 2,89-2,83 (м, 4H), 2,35 (т, J=6,9 Гц, 2H).

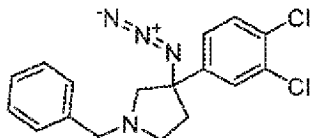
Стадия 2: Синтез 1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ола



В трехгорлую грушеобразную колбу, к перемешиваемой суспензии магния (97 мг, 3,99 ммоль) и кристалла йода в сухом ТГФ (2,2 мл) при кт под азотом добавляют несколько капель раствор 1-бром-3,4-дихлорбензола (97%, 0,45 мл, 3,42 ммоль) в сухом ТГФ. Реакцию нагревают при 50°C до обесцвечивания (от оранжевого до желтого). Затем, остаток раствора добавляют по каплям и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч (до потребления магния). Затем реакционную смесь охлаждают до кт, и раствор 1-бензилпирролидин-3-она (500 мг, 2,85 ммоль) в сухом ТГФ (1,5 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NH₄Cl и добавляют EtOAc. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до

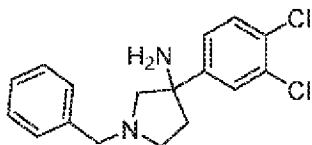
50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (335,5 мг, 100% чистота, 37% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 322,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,67 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,73 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,64 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез 3-азидо-1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидина



В герметично закрытой пробирке, к раствору 1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ола (436 мг, 1,35 ммоль) в сухом ДХМ (6,8 мл) под азотом при 0°C добавляют азидо(триметил)силан (360 мкл, 2,71 ммоль) и BF_3 эфират (335 мкл, 2,71 ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться до 40°C и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Дополнительный азидо(триметил)силан (180 мкл, 1,36 ммоль) и BF_3 эфират (167 мкл, 1,35 ммоль) добавляют при кт, и реакционную смесь перемешивают при 40°C еще одну ночь. Дополнительный BF_3 эфират (500 мкл, 4,05 ммоль) добавляют при кт, и реакционную смесь перемешивают при 40°C еще одну ночь. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ по каплям (барботируют). $EtOAc$ добавляют и слой разделяют. Водный слой дважды экстрагируют $EtOAc$. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента $EtOAc$ в гептане от 2% до 75%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (276,9 мг, 100% чистота, 59% выход, $t_r=0,68$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 347,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,26 (ддд, $J=8,6, 5,4, 3,4$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=3,2$ Гц, 2H), 3,19 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,83 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,41 (т, $J=7,2$ Гц, 2H).

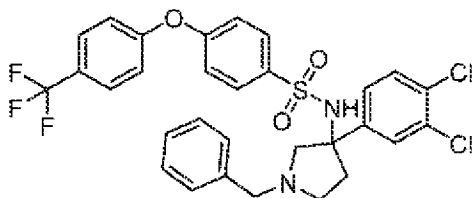
Стадия 4: Синтез 1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-амина



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (264 мг, 1,01 ммоль), затем гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (569 мг, 2,99 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 3-азидо-1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидина (347 мг, 1,00 ммоль) в ТГФ (4,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают минимальным количеством ТГФ и сушат под

вакуумом в течение 18 ч с получением соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (601,1 мг, 98% чистота, 89% выход, $t_r=1,04$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 321,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74-7,65 (м, 5H), 7,58-7,42 (м, 6H), 7,26 (д, $J=8,0$ Гц, 4H), 4,63-4,38 (м, 2H), 4,15-3,91 (м, 1H), 3,87-3,71 (м, 1H), 3,68-3,46 (м, 1H), 3,02-2,73 (м, 2H), 2,40 (с, 6H).

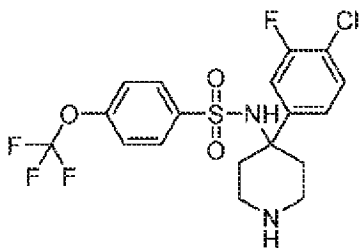
Стадия 5: Синтез N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамида (**55**)



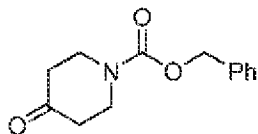
В пробирке, к перемешиваемой суспензии триэтиламина (209 мкл, 1,50 ммоль) и 1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-аминий 4-метилбензолсульфоната (200 мг, 0,300 ммоль) в ДХМ (3,0046 мл) при комнатной температуре добавляют триэтиламин (209 мкл, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют наполовину насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый разделитель затем концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH_3) в ДХМ от 0% до 4% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (172 мг, 93,69% чистота, 82% выход, $t_r=2,10$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 621 $[M+H]^+$;

1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,47 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 0,00 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 8H), 0,00 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,18-2,97 (м, 2H), 2,71-2,55 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H).

Пример 20: N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**56**)



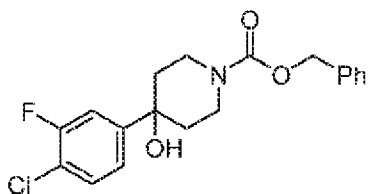
Стадия 1: Синтез бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору гидрохлорида пиперидин-4-она (1:1) (98%, 3,00 г, 21,7 ммоль) и ДИПЭА (23 мл, 0,132 моль) в ДХМ (70 мл) при

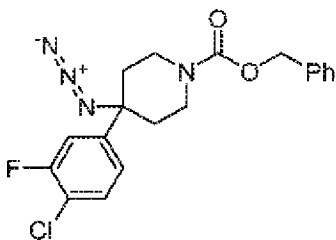
комнатной температуре под азотом добавляют бензилхлорформиат (6,2 мл, 43,6 ммоль) и ДМАП (265 мг, 2,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония. Затем добавляют дихлорметан и воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 10% до 75% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (3,89 г, 100% чистота, 77% выход, $t_r=0,71$ мин). ЖХМС (Способ D); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,43-7,35 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,70 (т, $J=6,1$ Гц, 4H), 2,40 (т, $J=6,3$ Гц, 4H).

Стадия 2: Синтез бензил 4-(4-хлор-3-фтор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата



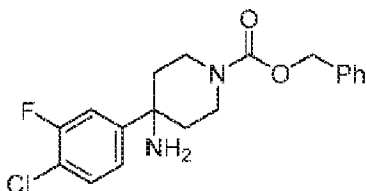
В трехгорлой круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,14 ммоль) в безводном ТГФ (4,3 мл) при 0°C под азотом добавляют по каплям раствор 0,5 М бром(4-хлор-3-фторфенил)магния (5,2 мл, 2,60 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NH_4Cl и добавляют этилацетат. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (239,4 мг, 100% чистота, 31% выход, $t_r=0,94$). ЖХМС (Способ E); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,55-7,46 (м, 2H), 7,39 (д, $J=4,3$ Гц, 4H), 7,34 (ддд, $J=8,6, 6,4, 2,4$ Гц, 2H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,94 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 3,30-3,11 (м, 2H), 1,86 (тд, $J=13,1, 4,7$ Гц, 3H), 1,58 (д, $J=13,1$ Гц, 2H).

Стадия 3: Синтез бензил 4-азидо-4-(4-хлор-3-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, раствор бензил 4-(4-хлор-3-фтор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (185 мг, 0,509 ммоль) в безводном ДХМ (2,8 мл) добавляют по каплям при 0°C к раствору азидо(триметил)силана (81 мкл, 0,613 ммоль) и BF_3 эфирата (377 мкл, 3,06 ммоль) в безводном ДХМ (0,74 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (30 мл). Водный слой три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (188,2 мг, 69% чистота, 66% выход, $t_r=1,08$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=11,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,45-7,28 (м, 6H), 5,10 (с, 2H), 4,00-3,88 (м, 2H), 3,29-3,08 (м, 2H), 2,08-1,93 (м, 4H).

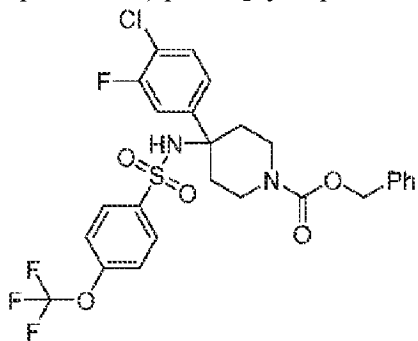
Стадия 4: Синтез бензил 4-амино-4-(4-хлор-3-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (150 мг, 0,572 ммоль), затем гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (300 мг, 1,58 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору неразделимой смеси бензил 4-азидо-4-(4-хлор-3-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата (69%, 188 мг, 0,334 ммоль) и бензил 4-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (31%, 188 мг, 0,169 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают небольшим количеством ТГФ. Фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией с обращенной фазой (Redisep C18Aq - 30 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в воде и ацетонитрил). Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (66,4 мг, 86% чистота, 47% выход, $t_r=0,65$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73-7,65 (м, 2H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 5H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,77-3,59 (м, 2H), 3,30-3,19 (м, 2H), 2,40-2,24 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 2H).

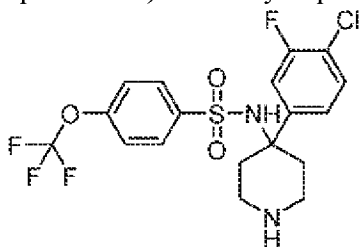
Стадия 5: Синтез бензил 4-(4-хлор-3-фтор-фенил)-4-[[4-

(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В пробирке, к перемешиваемому раствору бензил 4-амино-4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (74%, 66 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (94 мкл, 0,674 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 35 мкл, 0,204 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (1,7 мг, 0,0139 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40°С и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Органический слой промывают насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ и, наконец, насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди (34,9 мг, 94% чистота, 41% выход, t_r=1,05 мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 4H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06-6,95 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 3,81 (д, J=13,5 Гц, 2H), 3,32-3,21 (м, 2H), 2,36 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,84-1,71 (м, 2H).

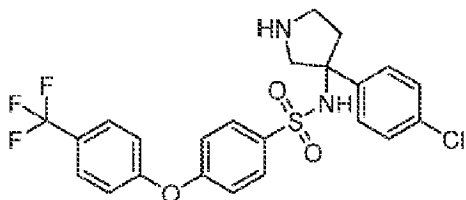
Стадия 6: N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид



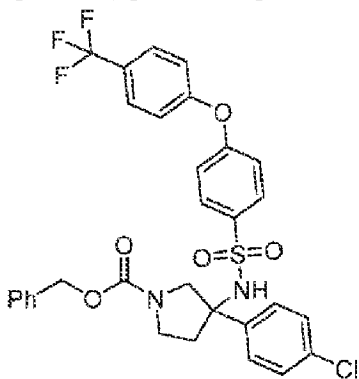
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 4-(4-хлор-3-фторфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,0595 ммоль) в ацетонитриле (0,86 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (25 мкл, 0,178 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Неочищенный продукт сушат загрузкой в дикалит и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH

(0,7N NH₃) в ДХМ от 1% до 20%. Желаемые фракции объединяют и промывают водой и триэтиламин (41 мкл, 0,297 ммоль). Водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном и метилтетрагидрофураном. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18Aq 15,5 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в обоих). Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Замену соли остатка проводят в диэтиловом эфире, затем добавляют раствор 2 М хлороводороде в Et₂O (0,30 мл, 0,595 ммоль) и перемешивают при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 45°C в течение 24 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (16,5 мг, 99,56% чистота, 57% выход, t_r=1,42 мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 453 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83-8,59 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 4H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,08-1,97 (м, 2H).

Пример 21: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид (57)



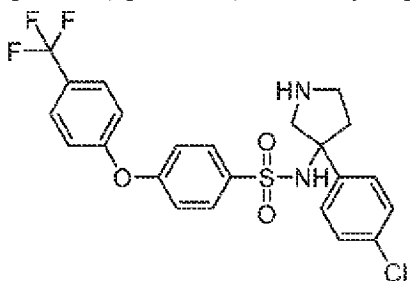
Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-[4-(трифторметил)фенокси]фенил]сульфонамино]пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают 1-((бензилокси)карбонил)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-аминий-4-метилбензолсульфонат (250 мг, 0,497 ммоль), 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0,0994 ммоль) и триэтиламин (0,35 мл, 2,49 ммоль) в ДХМ (4,5968 мл). Добавляют 4-[4-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонилхлорид (0,13 мл, 0,596 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и добавляют дихлорметан. Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором карбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и

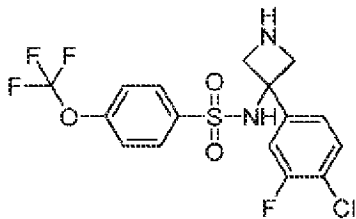
концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в MeOH, фильтруют, промывают MeOH и сушат под вакуумом в течение 18 ч. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Раствор этой смеси в метаноле (20 мл) перемешивают с pTsOH функционализированной микропористой полиситроловой смолой (MP-TsOH) (746 мг, 1,49 ммоль) при кт в течение ночи. Добавляют дополнительную MP-TsOH (497 мг, 0,994 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смолу фильтруют и промывают MeOH и ДХМ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветного твердого вещества (250 мг, 98% чистота, 78,12% выход, $t_r=1,11$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 653,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,50 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,76-7,65 (м, 2H), 7,36 (ддд, $J=14,2, 9,0, 4,6$ Гц, 6H), 7,28-7,04 (м, 8H), 6,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,07 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,14 (дд, $J=29,2, 11,1$ Гц, 1H), 3,64-3,32 (м, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,27-2,10 (м, 1H)

Стадия 2: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамида (**57**)

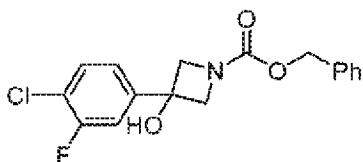


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(4-(трифторметил)фенокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (98%, 245 мг, 0,380 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (0,16 мл, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковой метанол в дихлорметане от 5% до 18%. Желаемые фракции объединяют и промывают водой (30 мл) и триэтиламино (0,53 мл, 3,80 ммоль). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в метаноле, фильтруют, промывают метанолом и сушат под вакуумом в течение 18 ч. Полученное твердое вещество растирают в 2 М хлороводороде в диэтиловом эфире (0,57 мл, 1,14 ммоль) в течение 2 ч, фильтруют, ополаскивают диэтиловым эфиром, пентаном и сушат под вакуумом при 45°C в течение 4 ч с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (79,1 мг, 99,72% чистота, 38,87% выход, $t_r=1,97$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z observed 497,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,42 (шд, $J=2,0$ Гц, 2H), 8,89-8,25 (м, 1H), 7,85 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,89 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 3H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,23-2,04 (м, 1H).

Пример 22: N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-

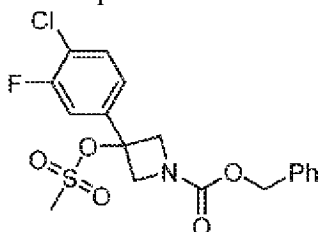
(трифторметокси)бензолсульфонамид (58)

Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата



В трехгорлой груглонной колбе, к перемешиваемой суспензии магния (113 мг, 4,63 ммоль) и каталитического количества йода в безводном ТГФ (2 мл) при кт под азотом добавляют несколько капель раствор 4-бром-1-хлор-2-фторбензола (98%, 430 мкл, 3,48 ммоль) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь нагревают при 50°C до обесцвечивания (от оранжевого до желтого). Затем, остаток раствора добавляют по каплям и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч (до потребления магния). Реакционную смесь затем охлаждают до 0°C, и раствор бензил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (95%, 500 мг, 2,31 ммоль) в безводном ТГФ (1,6 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 3 ч, затем реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NH₄Cl и добавляют EtOAc. Слои разделяют, затем водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (590,4 мг, 100% чистота, 76% выход, $t_r=0,90$ мин). ЖХМС (Способ Е); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,64-7,55 (м, 1H), 7,51 (дд, J=10,8, 2,1 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 5H), 7,36-7,30 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,26-4,05 (м, 4H).

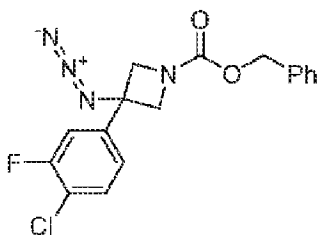
Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-метилсульфонилоксиазетидин-1-карбоксилата



В круглонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,745 ммоль) в безводном ДХМ (3,5

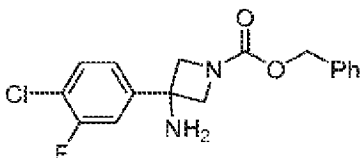
мл) при комнатной температуре под азотом добавляют триэтиламин (414 мкл, 2,97 ммоль) и метансульфонилхлорид (115 мкл, 1,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, затем реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляют в дихлорметане и дважды промывают водой. Органический слой промывают один раз насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (324 мг, 95% чистота, 100% выход). Неочищенный продукт применяют непосредственно на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,52-7,47 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 5H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,68 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 4,52-4,44 (м, 2H), 2,73 (с, 3H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-азидо-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)азетидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-(4-хлор-3-фтор-фенил)-3-метилсульфонилокси-азетидин-1-карбоксилатом (95%, 155 мг, 0,356 ммоль) в безводном ДМФ (1,78 мл), затем добавляют NaN_3 (28 мг, 0,428 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют воду (20 мл) и EtOAc. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают один раз водой и один раз насыщенным водным раствором NaCl, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (91,7 мг, 100% чистота, 77% выход, $t_r=1,02$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 317,2 $[\text{M}-\text{N}_3+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,70 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=10,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 6H), 5,07 (с, 2H), 4,46 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,27 (д, $J=9,5$ Гц, 2H).

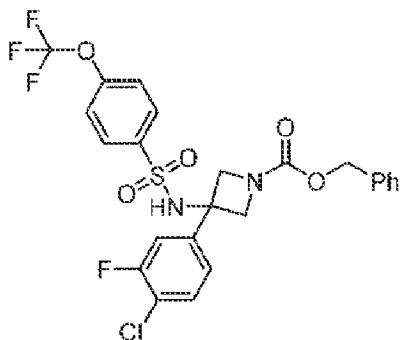
Стадия 4: Синтез бензил 3-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (67 мг, 0,256 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (145 мг, 0,763 ммоль) последовательно добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(4-хлор-3-фтор-фенил)азетидин-1-карбоксилата (92 мг, 0,254 ммоль) в ТГФ (1,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной

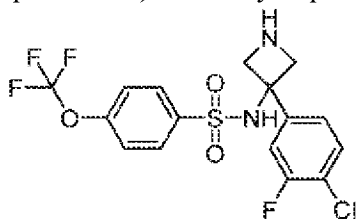
температуре в течение ночи и полученную суспензию фильтруют, промывают ТГФ и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением соли п-толуолсульфоновой кислоты указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (99 мг, 100% чистота, 77% выход, $t_r=0,63$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 335,2 $[M+H-APTS]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (с, 3H), 7,75 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=10,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 6H), 7,11 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,53-4,37 (м, 2H), 4,32 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 5: Синтез бензил 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)азетидин-1-карбоксилата



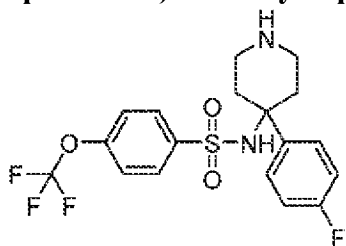
В пробирке, к перемешиваемой суспензии бензил 3-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата; 4-метилбензолсульфоновой кислоты (99 мг, 0,195 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (136 мкл, 0,976 ммоль), 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 51 мкл, 0,295 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2,5 мг, 0,0201 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют дихлорметаном. Органический слой промывают один раз насыщенным водным раствором NH_4Cl , один раз насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и один раз насыщенным водным раствором $NaCl$. Органический слой сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (65,3 мг, 100% чистота, 60% выход, $t_r=1,02$ мин). ЖХМС (Способ Е); 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 5H), 7,32-7,25 (м, 3H), 7,09 (дд, $J=10,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,34 (с, 4H).

Стадия 6: Синтез N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**58**)

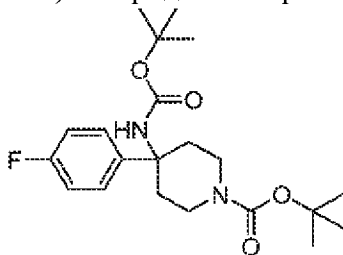


В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]азетидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,116 ммоль) в ацетонитриле (1,7 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (49 мкл, 0,346 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол (+ 0,7 N аммиак) в дихлорметане от 2% до 20%. Желаемые фракции объединяют и добавляют воду и триэтиламин (81 мкл, 0,583 ммоль). Слои разделяют, затем водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют диэтиловый эфир и 2 M хлороводород в Et_2O (0,60 мл, 1,20 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 2 дней с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (28,4 мг, 97,99% чистота, 52% выход, $t_r=1,57$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 425 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,98-9,94 (м, 3H), 7,42 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,25-7,31 (м, 3H), 7,12 (шд, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,36-4,44 (м, 4H).

Пример 23: N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (59)



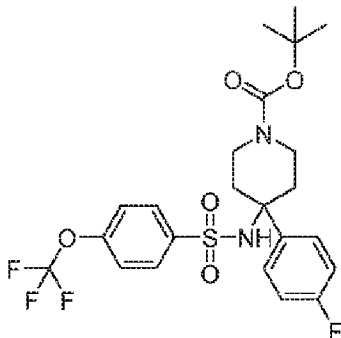
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору дигидрохлорида 4-(4-фторфенил)пиперидин-4-амина (150 мг, 0,561 ммоль) и триэтиламина (313 мкл, 2,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (123 мг, 0,561 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют воду (1 мл) и ДХМ (1 мл), и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Органические слои промывают насыщенным раствором NH_4Cl , затем насыщенным раствором NaHCO_3 , фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке

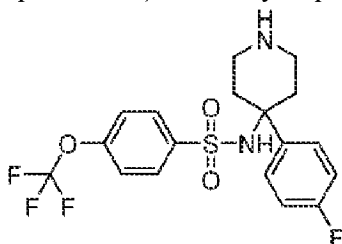
соединения в виде бесцветного масла (142 мг, 81% чистота, 70% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 295,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 7,61-7,51 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 3,71 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,77 (тд, $J=12,7, 12,1, 4,6$ Гц, 2H), 1,54 (т, $J=9,9$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



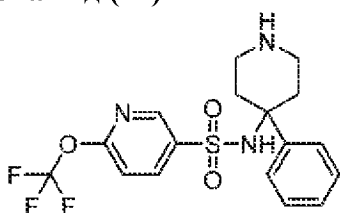
Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (70%, 146 мг, 0,347 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амином (8,5 мг, 0,0694 ммоль) и триэтиламино (145 мкл, 1,04 ммоль) в ДХМ (3 мл). 4-(трифторметокси)бензолсульфонил хлорид (65 мкл, 0,382 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaCl$, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Полученный белый остаток очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% ТФК в воде и ацетонитрил). Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (114 мг, 96% чистота, 61% выход, $t_r=1,02$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 419,3 $[M-H+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,19 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,10 (дд, $J=8,8, 5,4$ Гц, 2H), 6,73 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,70 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,37 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 1,71 (т, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**59**)

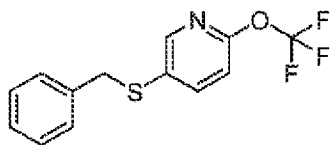


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (96%, 114 мг, 0,211 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) при кт добавляют 2 М хлороводород в Et₂O (1,1 мл, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (89 мг, 98,32% чистота, 93% выход, t_r=1,27 мин). ЖХМС (Способ В): m/z найдено 419,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ 8,5-8,9 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,3-7,4 (м, 2H), 7,22 (дд, 2H, J=0,9, 8,9 Гц), 7,10 (дд, 2H, J=5,3, 8,9 Гц), 6,76 (т, 2H, J=8,9 Гц), 3,2-3,3 (м, 4H), 2,58 (шд, 2H, J=13,4 Гц), 1,9-2,1 (м, 2H).

Пример 24: N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамид (60)

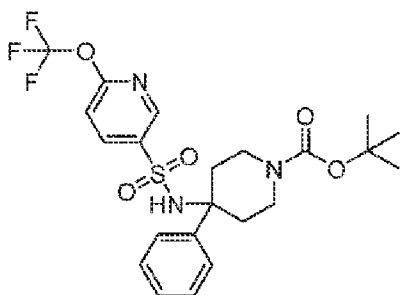


Стадия 1: Синтез 5-(бензилтио)-2-(трифторметокси)пиридина



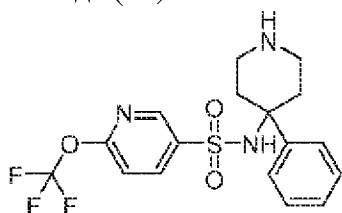
Герметично закрытую пробирку загружают 5-бром-2-(трифторметокси)пиридином (95%, 1,00 г, 3,93 ммоль) и ДИПЭА (1,4 мл, 7,85 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (13,086 мл). Реакционную смесь дегазируют аргоном в течение 5 мин. Затем, Xantphos (227 мг, 0,393 ммоль), добавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (180 мг, 0,196 ммоль) и бензилмеркаптан (922 мкл, 7,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до кт, фильтруют на слое дикалита, промывают диоксаном и ДХМ, концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0 до 10% с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (1072 мг, 96% чистота, 92% выход, t_r=1,03 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 286,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (ч/млн) 8,30-8,25 (м, 1H), 7,99 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,36-7,21 (м, 6H), 4,31 (с, 2H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-фенил-4-((6-(трифторметокси)пиридин)-3-сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 5-бензилсульфанил-2-(трифторметокси)пиридина (150 мг, 0,526 ммоль) в ацетонитриле (4,41 мл) при 0°C под азотом последовательно добавляют воду (0,1119 мл), уксусную кислоту (0,1692 мл) и 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (207 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме, растворяют в ДХМ (5 мл) и гасят 10 мл 5% NaHCO₃ при 0°C. Органический слой сушат через фазовый разделитель и добавляют по каплям к раствору трет-бутил 4-амино-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата (174 мг, 0,631 ммоль) и триэтиламина (0,37 мл, 2,63 ммоль) в ДХМ (3 мл) и перемешивают в течение ночи при 40°C. Полунасыщенный раствор NaHCO₃ добавляют и смесь дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над фазовым разделителем, концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в ДХМ от 0% до 5%. Полученный продукт повторно очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (16,2 мг, 91% чистота, 5,59% выход, t_r=1,0 мин) ЖХМС (Способ E): m/z найдено 402,3 [M-H+Voc]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ (ч/млн) 8,35 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,97 (дд, J=5,3, 1,7 Гц, 3H), 3,72 (д, J=13,5 Гц, 2H), 2,42 (д, J=13,3 Гц, 2H), 1,76 (т, J=10,6 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

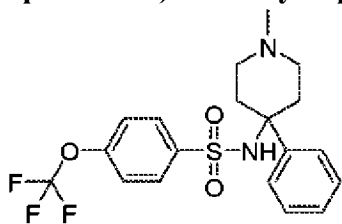
Стадия 3: Синтез N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида (**60**)



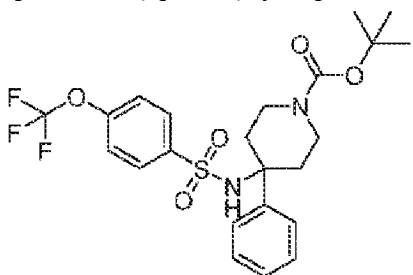
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 4 М хлороводорода в диоксане (0,20 мл, 0,798 ммоль) в диэтиловом эфире (0,1996 мл) добавляют трет-бутил 4-фенил-4-[[6-(трифторметокси)-3-пиридил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилат (91%, 11 мг, 0,0200 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при кт, фильтруют промывают Et₂O и сушат в течение ночи под вакуумом при 45°C с получением HCl соли ожидаемого соединения в виде белого порошка (6,9 мг, 97,23% чистота, 76,77% выход, t_r=1,30 мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 402,0 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ (ч/млн) 8,63 (шс, 3H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,98-7,11 (м, 6H),

3,26 (шд, J=13,4 Гц, 4H), 2,62 (шд, J=13,9 Гц, 2H), 2,04 (шс, 2H).

Пример 25: N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (61)

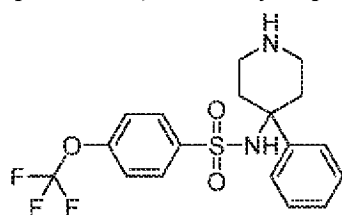


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-фенил-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-фенилпиперидин-1-карбоксилатом (265 мг, 0,959 ммоль), ДМАП (23 мг, 0,192 ммоль) и триэтиламино (535 мкл, 3,84 ммоль) в ДХМ (15 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (179 мкл, 1,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 18 ч, затем реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (5 мл), воды (10 мл) и дихлорметана (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (1×15 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (438 мг, 100% чистота, 91% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 523,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,16 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,00-6,89 (м, 3H), 3,70 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,38 (д, J=13,3 Гц, 2H), 1,73 (т, J=10,6 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

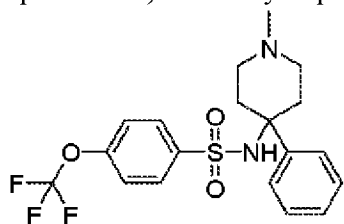
Стадия 2: Синтез N-(4-фенил-4-пиперидил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 2 М хлороводорода в диэтиловом эфире (25 мл, 49,2 ммоль) добавляют трет-бутил 4-фенил-4-[[4-

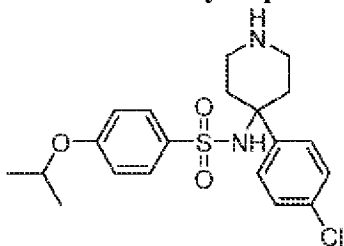
(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилат (435 мг, 0,869 ммоль). Смесь перемешивают в течение 36 ч при комнатной температуре затем фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 50°C в течение 3 дней с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (345 мг, 100% чистота, 91% выход, $t_r=0,64$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ (ч/млн) 8,81 (с, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,16 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 2H), 6,97 (квд, $J=8,6, 7,6, 2,7$ Гц, 3H), 3,24 (д, $J=8,2$ Гц, 4H), 2,60 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,16-1,95 (м, 2H).

Стадия **3:** Синтез N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**61**)



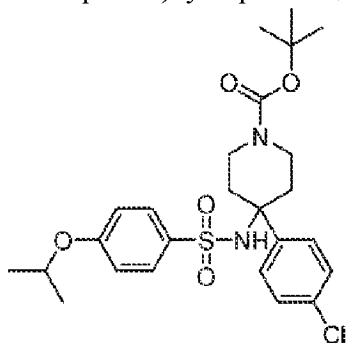
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор гидрохлорида N-(4-фенил-4-пиперидил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (100 мг, 0,229 ммоль) и формальдегида (8,2 мг, 0,275 ммоль) в ДХМ (2,289 мл) и метаноле (1 мл) перемешивают при кт в течение 10 мин. Добавляют триэтиламин (0,035 мл, 0,252 ммоль) и уксусную кислоту (0,026 мл, 0,458 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют связанный полимером NaBH_3CN (229 мг, 0,458 ммоль), и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч, затем смесь фильтруют, остаток промывают MeOH, фильтрат концентрируют и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH +2% NH_4OH) в ДХМ от 5% до 10%. Желаемые фракции собирают, добавляют Et_2O (5 мл) и HCl 2 N в Et_2O (5 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при кт, фильтруют, промывают Et_2O , затем сушат в течение ночи под вакуумом при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (77,2 мг, 100% чистота, 75% выход, $t_r=1,25$ мин). ЖХМС (Способ B): m/z найдено 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 10,54 (шс, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,32 (шд, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,13 (шд, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,06 (шд, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,91-7,01 (м, 3H), 3,45 (шд, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,32-3,39 (м, 2H), 2,60-2,98 (м, 5H), 2,08 (шт, $J=12,3$ Гц, 2H).

Пример **26:** Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид (**62**)



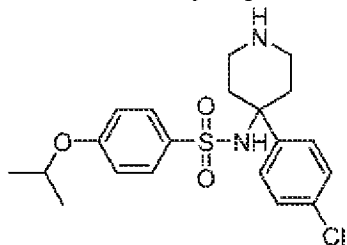
Стадия **1:** Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-

изопропоксифенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (75 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламинем (101 мкл, 0,724 ммоль) в ДХМ (2 мл). Затем добавляют 4-(пропан-2-илокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 64 мг, 0,265 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение 24 ч. Реакционную смесь затем нагревают при 40°C в течение 2 ч и добавляют N, N-диметилпиперидин-4-амин (5,9 мг, 0,0483 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO₃ и слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (82 мг, 98% чистота, 65% выход, t_r=1,05 мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 409,4 [M-Вос+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,89 (с, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,72 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,63 (п, J=6,0 Гц, 1H), 3,68 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,28-3,07 (м, 2H), 2,31 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,67 (т, J=10,4 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,0 Гц, 6H).

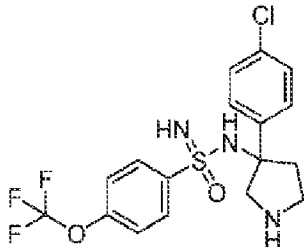
Стадия 2: Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида (**62**)



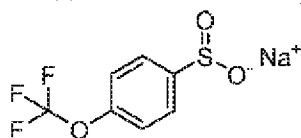
В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[(4-изопропоксифенил)сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,157 ммоль) в диэтиловом эфире (1,5 мл) при кт под азотом добавляют 2 М хлороводород в Et₂O (786 мкл, 1,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Затем, 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (0,20 мл, 0,786 ммоль) добавляют при кт, и реакцию перемешивают при кт в течение 4 ч. Суспензию фильтруют, промывают Et₂O и

сушат в течение ночи при 40°C с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (47 мг, 99,73% чистота, 67% выход, t_r =1,56 мин). ЖХМС (Способ С) m/z найдено 409 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,63 (шс, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,16 (д, 2H, $J=8,8$ Гц), 7,1-7,1 (м, 2H), 7,0-7,1 (м, 2H), 6,70 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 4,62 (квин, 1H, $J=6,0$ Гц), 3,1-3,3 (м, 4H), 2,4-2,6 (м, 2H), 1,8-2,1 (м, 2H), 1,28 (д, 6H, $J=6,1$ Гц).

Пример 27: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимид (63)

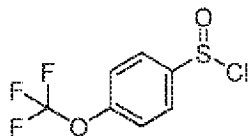


Стадия 1: Синтез натрий 4-(трифторметокси)бензолсульфината



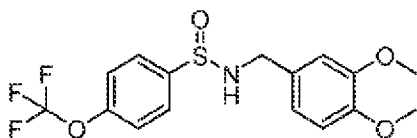
В круглодонной колбе, оборудованной конденсатором, раствор 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорида (0,65 мл, 3,84 ммоль), сульфита натрия (1081 мг, 8,44 ммоль) и $NaHCO_3$ (0,71 г, 8,44 ммоль) в воде (10 мл) перемешивают при 65°C в течение 20 ч. Смесь оставляют охлаждаться до кт, затем концентрируют. Метанол (10 мл) добавляют к остатку, суспензию перемешивают при кт в течение 2 ч, затем фильтруют. Остаток промывают MeOH и фильтрат концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (430 мг, 45% выход, t_r =0,91 мин). ЖХМС (Способ E); 1H -ЯМР(ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,56 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез 4-(трифторметокси)бензолсульфинилхлорид



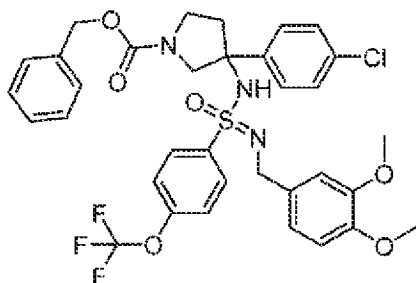
В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии натрий 4-(трифторметокси)бензолсульфината (430 мг, 1,73 ммоль) в безводном ДХМ (4,3173 мл) при комнатной температуре под азотом последовательно добавляют оксалилдихлорид (0,23 мл, 2,60 ммоль) и безводный ДМФ (0,0173 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,23 г, 25% чистота, 72% выход). Соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Синтез N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида



В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии 4-(трифторметокси)бензолсульфинилхлорида (25%, 1,10 г, 1,12 ммоль) в безводном ДХМ (3,7473 мл) при комнатной температуре под азотом последовательно добавляют 1-(3,4-диметоксифенил)метанамин (98%, 0,26 мл, 1,69 ммоль) и триэтиламин (0,47 мл, 3,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляют воду, и водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% и еще раз с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (142 мг, 97% чистота, 33% выход, $t_r=0,86$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 376,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,90-7,70 (м, 2H), 7,70-7,43 (м, 2H), 7,19-7,09 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=14,1, 5,2 Гц, 1H), 3,71 (д, J=0,9 Гц, 7H).

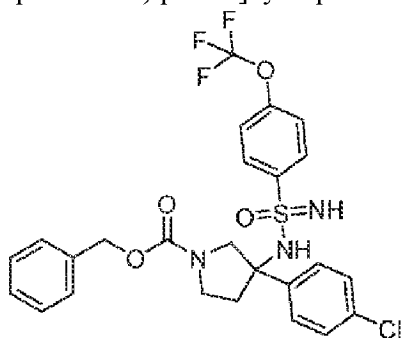
Стадия 4: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида (112 мг, 0,297 ммоль) в тетрахлорметане (1,2 мл, 12,8 ммоль) при 0°C под азотом добавляют трет-бутил гипохлорит (0,040 мл, 0,356 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч в темноте. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении при 2°C. Остаток растворяют в безводном ТГФ (0,9292 мл), последовательно добавляют бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилат (108 мг, 0,327 ммоль), ДИПЭА (156 мкл, 0,891 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 3,7 мг, 0,0297 ммоль) и реакцию перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, гасят водой (20 мл) и добавляют этилацетат (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают

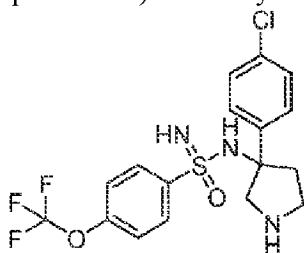
флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 6% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (145 мг, 90% чистота, 62% выход, $t_r=1,11$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 704,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,34 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 12H), 6,96-6,31 (м, 3H), 5,07 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,17-3,98 (м, 1H), 3,94-3,48 (м, 10H), 3,39 (с, 1H), 2,70-2,53 (м, 1H), 2,35-2,15 (м, 1H).

Стадия 5: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (145 мг, 0,206 ммоль) в смеси ацетонитрила (2,75 мл) и воды (1,38 мл) при 0°C под азотом добавляют нитрат церия аммония (282 мг, 0,515 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой. Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (77 мг, 91% чистота, 61% выход, $t_r=0,97$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 576,2; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,10-6,47 (м, 14H), 5,15-4,95 (м, 2H), 4,84-3,36 (м, 5H), 2,94-2,54 (м, 1H), 2,30-1,86 (м, 1H).

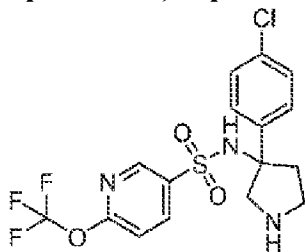
Стадия 6: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида (**63**)



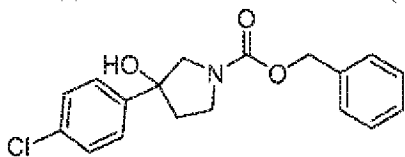
В герметично закрытой пробирке, суспензию бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (77 мг, 0,139 ммоль) в безводном АЦН (3,4749 мл) перемешивают при кт под азотом.

Йод(триметил)силан (83 мг, 0,417 ммоль) добавляют по каплям, смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч, концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 2% до 15%. Желаемые фракции объединяют, добавляют воду и триэтиламин (0,19 мл, 1,39 ммоль), водный слой дважды экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют в диэтиловом эфире, добавляют пентан и полученное твердое вещество фильтруют с получением ожидаемого соединения в виде не совсем белого порошка (24 мг, 92,9% чистота, 38% выход, $t_r=4,48$ мин). ЖХМС (Способ F): m/z найдено 420; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц) +ТФК: δ (ч/млн) 7,69-7,77 (м, 2H), 7,35 (дд, J=15,2, 8,1 Гц, 2H), 7,13-7,26 (м, 4H), 3,81-4,04 (м, 1H), 3,12-3,66 (м, 3H), 2,69-2,89 (м, 1H), 2,13-2,32 (м, 1H).

Пример 28: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамид (64)



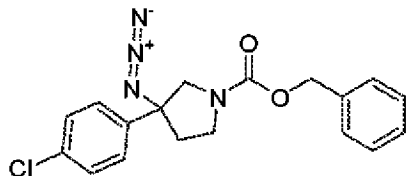
Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В трехгорлую груглодонную колбу, к перемешиваемой суспензии магния (2,04 г, 84,1 ммоль) и кристалла йода в безводном ТГФ (90 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют несколько капель раствора 1-бром-4-хлорбензола (12,28 г, 64,2 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл). Реакцию Гриньяра нагревают при 50°C до обесцвечивания (от оранжевого до бесцветного). Затем, остаток раствора добавляют по каплям и перемешивают при 50°C в течение 1 ч (до потребления магния). Затем реакцию смесь охлаждают до 0°C, и раствор бензил 3-оксопирролидин-1-карбоксилата (97%, 10,00 г, 44,2 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляют по каплям при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл), затем добавляют этилацетат (100 мл) и воду (50 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в ДХМ, фильтруют, промывают небольшим количеством ДХМ и сушат под вакуумом. Фильтрат концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 4%. Желаемые фракции концентрируют и

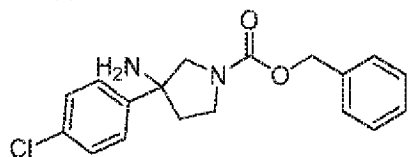
объединяют с первым выделенным остатком с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (8,939 г, 100% чистота, 60,9% выход, $t_r=0,89$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 332,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,25 (м, 7H), 5,56 (с, 1H), 5,09 (д, $J=9,8$ Гц, 2H), 3,67-3,39 (м, 4H), 2,30-2,16 (м, 1H), 2,04 (дт, $J=12,7, 6,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



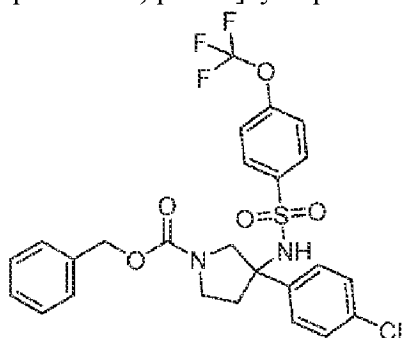
В круглодонной колбе, к раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (8,88 г, 26,8 ммоль) в безводном ДХМ (100 мл) под азотом при 0°C добавляют азидо(триметил)силан (4,3 мл, 32,1 ммоль) и BF_3 эфират (20 мл, 0,161 моль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят при 0°C насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), затем добавляют воду (30 мл) и дихлорметан (50 мл). Водный слой экстрагируют ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого масла (8,838 г, 70% чистота, 64,8% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 357,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,61-7,48 (м, 5H), 7,47-7,28 (м, 9H), 6,45 (д, $J=12,4$ Гц, 0H), 5,15 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,58-4,43 (м, 1H), 4,38-4,23 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,70-3,42 (м, 3H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,40 (дт, $J=22,5, 11,8$ Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата



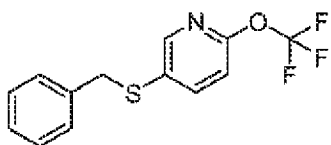
В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (4,22 г, 16,1 ммоль), затем гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (9,18 г, 48,2 ммоль) добавляют при комнатной температуре к перемешиваемому раствору бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (70%, 8,83 г, 17,3 ммоль) в ТГФ (76,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 48 ч с получением соли 4-метилбензолсульфоновой кислоты указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,68 г, 100% чистота, 76,7% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 331,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,49 (с, 3H), 7,56 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 7,47 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,43-7,30 (м, 5H), 7,22-6,94 (м, 3H), 5,19-5,08 (м, 2H), 4,06 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,80-3,52 (м, 3H), 2,46 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата

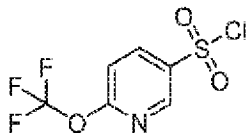


Круглодонную колбу загружают бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилатом; 4-метилбензолсульфоновой кислотой (6,41 г, 12,7 ммоль), триэтиламинном (14 мл, 0,102 моль) и 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлоридом (2,6 мл, 15,3 ммоль) в ДХМ (117,86 мл). Добавляют 4-диметиламинопиридин (311 мг, 2,55 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при 40°C (горячая плита, регулируемая при 45°C) в течение 20 ч. В реакцию смесь добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и дихлорметан. Слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в MeOH , фильтруют, промывают MeOH и сушат под вакуумом в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (3,3 г, 97% чистота, 45,3% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,79-7,67 (м, 0Н), 7,52 (дд, $J=8,5, 1,5$ Гц, 0Н), 7,44-7,24 (м, 1Н), 5,20-4,97 (м, 0Н), 3,71-3,43 (м, 1Н).

Стадия 5: Синтез 5-бензилсульфанил-2-(трифторметокси)пиридина

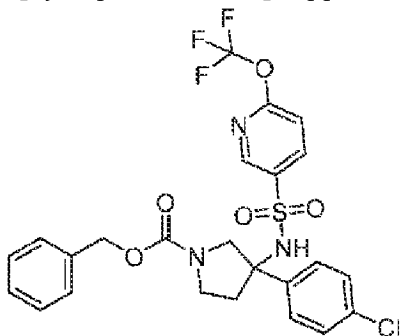


Герметично закрытую пробирку загружают 5-бром-2-(трифторметокси)пиридином (0,58 мл, 4,13 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95%, 199 мг, 0,207 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфаном (98%, 244 мг, 0,413 ммоль) в дегазированном безводном 1,4-диоксане (21 мл). Добавляют бензилмеркаптан (0,73 мл, 6,20 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при 105°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до кт, фильтруют на слое дикалита, промывают диоксаном и ДХМ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента 100% гептан до 10% EtOAc в гептане 10 объемов колонки с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (0,95 г, 95% чистота, 76,6% выход, $t_r=1,08$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,30-8,25 (м, 1Н), 7,99 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1Н), 7,36-7,21 (м, 6Н), 4,31 (с, 2Н).

Стадия 6: Синтез 6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонилхлорида

В трехгорлой круглодонной колбе, оборудованной термометром, к перемешиваемому раствору 5-бензилсульфанил-2-(трифторметокси)пиридина (0,95 г, 3,33 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0°C под азотом последовательно добавляют воду (1 мл) и уксусную кислоту (1,5 мл), затем порциями добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (722 мг, 3,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем концентрируют в вакууме, растворяют в ДХМ и гасят 10 мл NaHCO₃ 5% при 0°C. Органический слой отделяют и сушат через фазовый разделитель и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента гептан/ДХМ (100/0-1/1). Фракции собирают и растворитель удаляют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (450 мг, 60% чистота, 30,993% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (дд, J=2,4, 0,5 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1H).

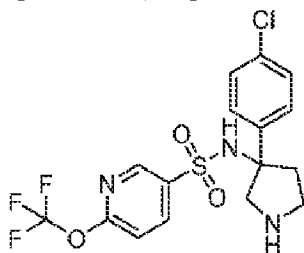
Стадия 7: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[6-(трифторметокси)-3-пиридил]сульфонамино]пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, оборудованной конденсатором, к перемешиваемой суспензии 6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонилхлорида (60%, 450 мг, 1,03 ммоль) в безводном ДХМ (9 мл), последовательно добавляют N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 21 мг, 0,172 ммоль) и N, N-диэтилэтанамин (0,30 мл, 2,15 ммоль), затем бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилат (95%, 300 мг, 0,862 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 5 ч при кипении с обратным холодильником. Реакцию охлаждают при 25°C и смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl. Фазы отделяют, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают один раз водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/MeOH от 99/1 до 9/1 в 20 объемах колонки с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (212 мг, 70% чистота, 31% выход, t_r=1,96 мин). ЖХМС (Способ G): m/z найдено 556 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,61 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,56-7,25 (м, 11H), 6,49-6,42 (м, 1H), 5,16-5,12 (м, 2H), 4,60-4,43 (м, 2H),

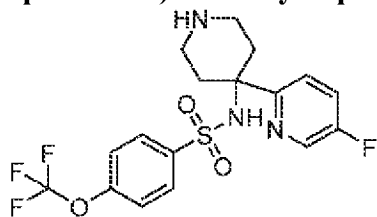
4,40-4,26 (м, 2H), 3,89-3,60 (м, 1H).

Стадия 8: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида (**64**)

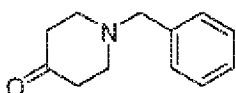


Под азотом, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[6-(трифторметокси)-3-пиридил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (70%, 80 мг, 0,101 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляют йод(триметил)силан (0,043 мл, 0,302 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и растворитель удаляют под вакуумом. 1 М хлороводород в Et₂O (0,30 мл, 0,302 ммоль) добавляют и смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин и растворитель удаляют *в вакууме*. Неочищенный продукт очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18aq, 25 г) с применением градиента ацетонитрил+0,1% АсОН/вода+0,1% АсОН от 0% до 100%. Фоакции собирают и растворитель удаляют *в вакууме*. Остаток берут с ДХМ и промывают 1 М раствором NaHCO₃. Фазы отделяют, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединяют органические слои промывают один раз водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диоксане (1 мл) и добавляют 1 М хлороводород в Et₂O (0,30 мл, 0,302 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Диоксан и Et₂O удаляют под вакуумом. Остаток растирают в безводном Et₂O, фильтруют, промывают безводным Et₂O и сушат под вакуумом при 25°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11 мг, 94,81% чистота, 23% выход, t_r=1,2 мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 422 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц) δ 9,47 (шс, 2H), 9,07 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,87 (дд, 1H, J=2,6, 8,6 Гц), 7,15 (дд, 1H, J=0,6, 8,7 Гц), 7,0-7,1 (м, 4H), 4,15 (шд, 1H, J=11,7 Гц), 3,41 (шд, 3H, J=8,5 Гц), 2,8-3,0 (м, 1H), 2,16 (тд, 1H, J=9,8, 13,3 Гц).

Пример 29: N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**65**)

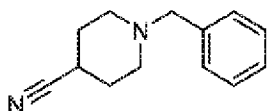


Стадия 1: Синтез 1-бензилпиперидин-4-он



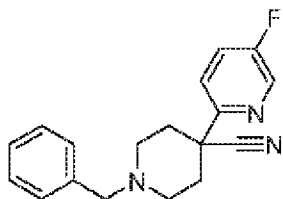
В герметично закрытой круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии гидрохлорида пиперидин-4-она (98%, 3,00 г, 21,7 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при комнатной температуре добавляют K_2CO_3 (7,49 г, 54,2 ммоль) и бромметилбензол (3,1 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (2,49 г, 87% чистота, 53% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ Е); 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,38-7,25 (м, 5H), 3,61 (с, 2H), 2,68 (т, $J=6,1$ Гц, 4H), 2,35 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Стадия 2: Синтез 1-бензилпиперидин-4-карбонитрила



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 1-бензилпиперидин-4-она (87%, 1,00 г, 4,60 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метил-бензола (98%, 916 мг, 4,60 ммоль) в ДМЭ (36,459 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор KOt-Bu (1,03 г, 9,19 ммоль) растворяют в 16 мл 1:1 смеси ДМЭ и трет-бутилового спирта. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Добавляют воду (50 мл) и смесь три раза экстрагируют EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с применением градиента MeOH в ДХМ от 1% до 8%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (811,1 мг, 91% чистота, 80% выход, $t_r=0,41$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 201,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,37-7,20 (м, 5H), 3,46 (с, 2H), 2,86 (tt, $J=8,4, 4,3$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J=13,9$ Гц, 2H), 2,25 (т, $J=10,1$ Гц, 2H), 1,85 (ддт, $J=13,9, 7,3, 3,8$ Гц, 2H), 1,75-1,63 (м, 2H).

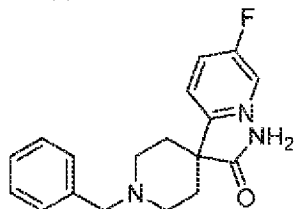
Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрила



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 1-бензилпиперидин-4-карбонитрила (91%, 810 мг, 3,68 ммоль) в безводном толуоле (36,80

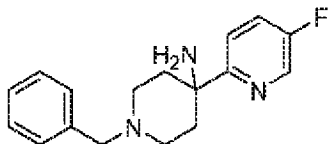
мл) при кт под азотом добавляют 2-бром-5-фторпиридин (98%, 661 мг, 3,68 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и 1 М NaHMDS (7,4 мл, 7,36 ммоль) добавляют по каплям. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония до достижения pH 7, затем добавляют EtOAc. Слои разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в циклогексане от 10% до 80%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением ожидаемого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (923,3 мг, 99% чистота, 84% выход, $t_r=0,53$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 296,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,63 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,84 (тд, $J=8,7, 3,0$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J=8,8, 4,2$ Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 5H), 3,57 (с, 2H), 2,94 (дт, $J=12,5, 3,4$ Гц, 2H), 2,33 (тд, $J=11,8, 3,1$ Гц, 2H), 2,18-2,07 (м, 4H).

Стадия 4: Синтез 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамид



В герметично закрытой пробирке, смесь 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрила (99%, 200 мг, 0,670 ммоль) в H_2SO_4 (2,6853 мл) и воде (0,6713 мл) перемешивают при 65°C в течение 1,5 ч. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения pH 10-11. Воду и ДХМ добавляют для получения двух гомогенных слоев и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (198,9 мг, 99% чистота, 94% выход, $t_r=0,47$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 314,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,52 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,69 (тд, $J=8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,9, 4,4$ Гц, 1H), 7,37-7,19 (м, 5H), 7,03 (д, $J=34,4$ Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,44 (с, 1H), 2,39-2,20 (м, 2H), 2,06 (д, $J=11,7$ Гц, 2H).

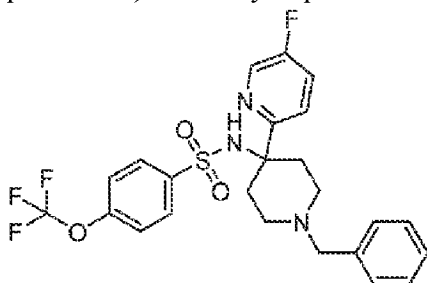
Стадия 5: Синтез 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-амина



В герметично закрытой пробирке, 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамид (99%, 335 мг, 1,06 ммоль) загружают и растворяют в ацетонитриле (3,00 мл) и воде (3,00 мл). Затем загружают [бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 484 мг, 1,08 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение ночи и при 80°C в течение 4 ч.

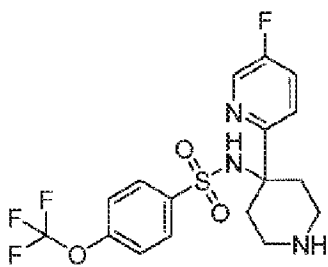
Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом в течение ночи. Остаток растворяют в Et₂O и добавляют 2 М хлороводород в Et₂O (11 мл, 21,2 ммоль). Суспензию перемешивают при кт 2 ч, фильтруют и промывают Et₂O. Полученную камедь растворяют в MeOH и концентрируют при пониженном давлении. Остаток выливают в насыщенный водный раствор Na₂CO₃ до достижения pH 10 и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (270 мг, 65% чистота, 58% выход, t_r=0,45 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 286,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,48 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,74-7,61 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 5H), 6,41 (с, 0H), 5,76 (с, 0H), 3,48 (с, 2H), 2,48 (с, 1H), 2,19-1,94 (м, 3H), 1,88 (с, 2H), 1,51 (дкв, J=11,4, 2,2 Гц, 2H).

Стадия 6: Синтез N-[1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



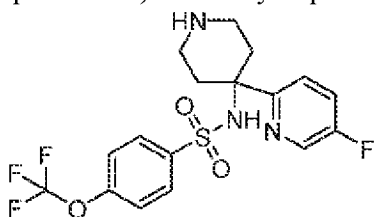
Герметично закрытую пробирку загружают 1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-амин (59%, 270 мг, 0,558 ммоль) и триэтиламин (0,39 мл, 2,79 ммоль) в ДХМ (5,1633 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 116 мкл, 0,670 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (14 мг, 0,112 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и добавляют дихлорметан. Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белой пены (262,7 мг, 100% чистота, 92% выход, t_r=0,68 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 510,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,12 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,36-7,20 (м, 9H), 3,42 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,32 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,04 (с, 2H).

Стадия 7: Синтез N-[4-(5-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



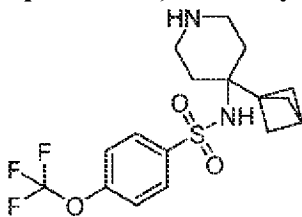
К перемешиваемому раствору 1-хлорэтил хлорформата (99%, 0,10 мл, 0,954 ммоль) в ДХЭ (12 мл) под азотом добавляют N-[1-бензил-4-(5-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (100%, 243 мг, 0,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (12 мл) и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество растирают в смеси дихлорметана и метанола (95:5, 15 мл) и полученный белый порошок фильтруют и дважды промывают смесью дихлорметана и метанола (95:5, 2×5 мл). Полученное твердое вещество еще раз растирают в смеси дихлорметана и метанола (95:5, 10 мл), полученный порошок фильтруют, промывают смесью дихлорметана и метанола (95:5, 2×5 мл), сушат под вакуумом при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (132,8 мг, 99% чистота, 66% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 420,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,52 (с, 2H), 8,14 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,36 (дд, $J=8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 3H), 3,25-3,13 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,21-2,10 (м, 2H).

Стадия 8: Синтез N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**65**)

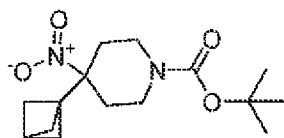


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии N-[4-(5-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (133 мг, 0,317 ммоль) в Et_2O (3,4 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют раствор 2 М HCl в Et_2O (2,4 мл, 4,80 ммоль). Через 10 минут, добавляют MeOH (3,4 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную суспензию фильтруют, промывают три раза Et_2O (3×5 мл) и сушат при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (112,3 мг, 99,02% чистота, 78% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 420 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 500 МГц) δ 8,77 (шд, 2H, $J=18,1$ Гц), 8,56 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, $J=2,9$ Гц), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,3-7,4 (м, 1H), 7,2-7,3 (м, 3H), 3,1-3,3 (м, 4H), 2,56 (шд, 2H, $J=14,2$ Гц), 2,1-2,2 (м, 2H).

Пример 30: N-(4-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-

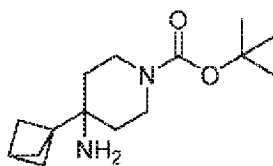
(трифторметокси)бензолсульфонамид (66)

Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(1-бицикло[1,1,1]пентанил)-4-нитро-пиперидин-1-карбоксилата



В трехгорлой колбе под азотом при -78°C , к перемешиваемому раствору 2 М диизопропиламида лития (ДАЛ) в ТГФ/гептане (1,3 мл, 2,52 ммоль) добавляют по каплям трет-бутил 4-нитропиперидин-1-карбоксилат (553 мг, 2,40 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Затем, раствор 0,5 М ZnCl_2 в ТГФ (6,0 мл, 3,00 ммоль) добавляют при -78°C . Реакционную смесь оставляют нагреваться до 0°C и перемешивают при 0°C в течение 5 мин, затем по каплям добавляют 0,15 М трицикло[1,1,1,0^{1,3}]пентан (8,0 мл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и оставляют медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение ночи. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (12 мл) добавляют при 0°C и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Затем, EtOAc (20 мл) добавляют и слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в циклогексане от 2% до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80,9 мг, 98% чистота, 22% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,11-4,01 (м, 2H), 2,70 (т, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,53 (с, 1H), 2,45 (дкв, $J=14,9, 2,7$ Гц, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,62 (тд, $J=13,5, 4,9$ Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

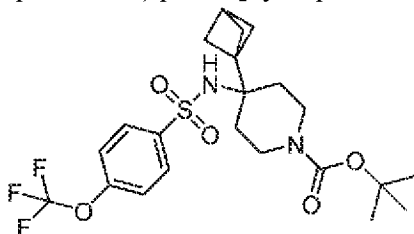
Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-амино-4-(1-бицикло[1,1,1]пентанул)пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-(1-бицикло[1,1,1]пентанил)-4-нитро-пиперидин-1-карбоксилатом (79 мг, 0,267 ммоль), NH_4Cl (57 мг, 1,07 ммоль) и железом (60 мг, 1,07 ммоль) в смеси воды (0,5 мл) и MeOH (2 мл).

Реакционную смесь оставляют нагреваться до 70°C и перемешивают при этой температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой целита, дважды промывают MeOH и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в смеси дихлорметана (10 мл) и добавляют полунасыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (69,5 мг, 95% чистота, 93% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 267,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,69 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,11-2,91 (м, 3H), 2,45 (с, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,32-1,21 (м, 2H), 1,17-1,07 (м, 2H).

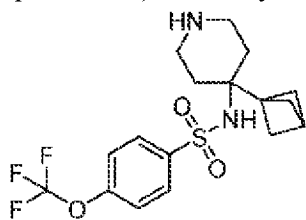
Стадия 3: Синтез трет-бутил 4-(1-бицикло[1,1,1]пентанил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-амино-4-(1-бицикло[1,1,1]пентанил)пиперидин-1-карбоксилата (67 мг, 0,252 ммоль) и пиридина (41 мкл, 0,503 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) при комнатной температуре добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 52 мкл, 0,302 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят полунасыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), затем добавляют дихлорметан (15 мл). Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол (0,7 N) в дихлорметане от 0% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (75,1 мг, 98% чистота, 60% выход, $t_r=1,09$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 513,4 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,01-7,90 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 3,58 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 2,55-2,52 (м, 2H), 2,39 (с, 1H), 1,85 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,28 (ддд, $J=16,2, 12,2, 4,3$ Гц, 2H).

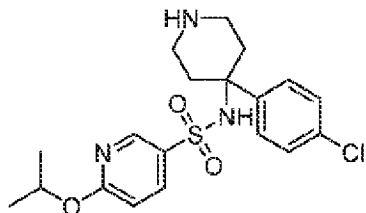
Стадия 4: Синтез N-(4-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида (66)

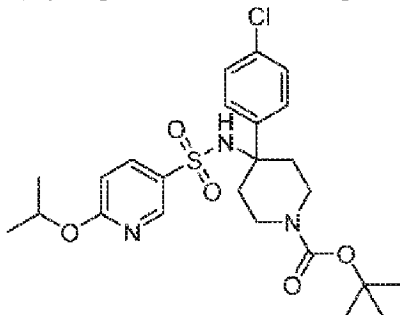


В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(1-бицикло[1,1,1]пентанил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (75 мг, 0,153 ммоль) в Et₂O (1,5 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют раствор 4 М хлороводорода в диоксане (380 мкл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре. Через 4 ч, добавляют раствор 2 М хлороводорода в Et₂O (800 мкл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 ч. Полученную суспензию фильтруют, дважды промывают диэтиловым эфиром (2×2 мл) и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (56,8 мг, 100% чистота, 87% выход, t_r=1,23 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 391 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ (ч/млн) 8,36-8,52 (м, 2H), 7,98 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,10 (шд, J=12,5 Гц, 2H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,38 (с, 1H), 2,01 (шд, J=13,7 Гц, 2H), 1,61-1,70 (м, 2H), 1,57 (с, 6H).

Пример 31: N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиперидин-3-сульфонамид (67)



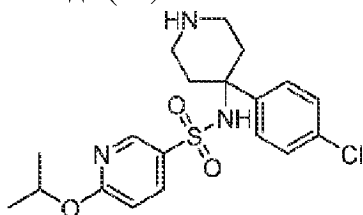
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[(6-изопропокси-3-пиперидил)сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (95%, 75 мг, 0,229 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амином (5,6 мг, 0,0458 ммоль) и триэтиламино (96 мкл, 0,688 ммоль) в ДХМ (2,2807 мл). 6-(Пропан-2-илокси)пиперидин-3-сульфонилхлорид (95%, 47 мкл, 0,252 ммоль) добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение ночи.

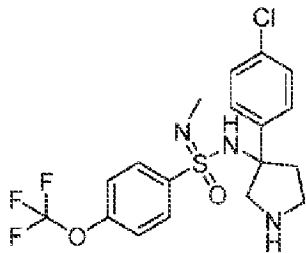
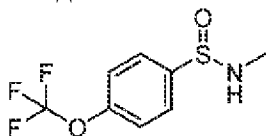
Дополнительный N, N-диметилпиридин-4-амин (5,6 мг, 0,0458 ммоль), 6-(пропан-2-илокси)пиридин-3-сульфонилхлорид (95%, 28 мг, 0,115 ммоль) и триэтиламин (48 мкл, 0,344 ммоль) добавляют при кт, и реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и добавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (75 мг, 96% чистота, 62% выход, $t_r=1,09$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 532,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,09 (с, 1H), 7,85 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,03 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,23 (гепт, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,36 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 1,70 (т, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,30 (д, $J=6,2$ Гц, 6H).

Стадия 2: Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида (67)



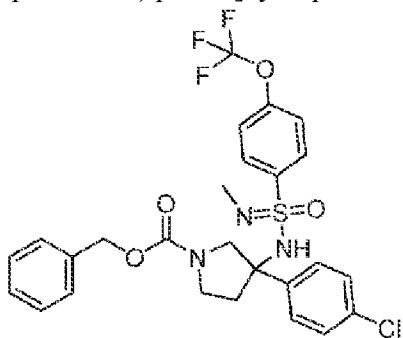
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[(6-изопропокси-3-пиридил)сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилата (73 мг, 0,143 ммоль) в Et_2O (2,269 мл) при кт добавляют 2 М HCl в Et_2O (0,72 мл, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 8 ч. Добавляют дополнительный 2 М HCl в Et_2O (1,0 мл, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Затем добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,80 мл, 3,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при кт в течение 24 ч. Суспензию фильтруют, промывают Et_2O (5 мл) и сушат под вакуумом при 50°C в течение 18 ч. Полученный порошок очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в воде и ацетонитрил). Остаток перемешивают в 2 М HCl в Et_2O (0,72 мл, 1,43 ммоль) в течение 2 ч, полученную суспензию фильтруют, промывают Et_2O и сушат под вакуумом при 40°C в течение 3 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (34 мг, 98,99% чистота, 54% выход, $t_r=1,25$ мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,70 (шс, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,05-7,15 (м, 4H), 6,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,22 (спт, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,17-3,29 (м, 4H), 2,54-2,60 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 1,30 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример 32: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамид (68)**Стадия 1:** Синтез N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида

В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии 4-(трифторметокси)бензолсульфинилхлорида (95%, 300 мг, 1,17 ммоль) в безводном ДХМ (3,8836 мл) при комнатной температуре под азотом последовательно добавляют 2 М метиламин в ТГФ (0,87 мл, 1,75 ммоль) и триэтиламин (0,49 мл, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляют воду, и водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои фильтруют сушат через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 6% с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (151 мг, 92% чистота, 50% выход, $t_r=0,75$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 240,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,76-7,69 (м, 2H), 7,59-7,53 (м, 2H), 6,63 (кв, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,26 (д, $J=5,1$ Гц, 3H).

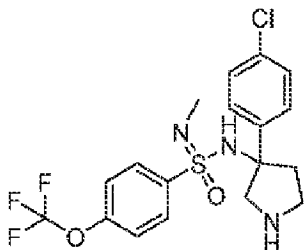
Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[N-метил-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида (100 мг, 0,418 ммоль) в тетрагидрофуране (1,7 мл, 18,1 ммоль) при 0°C под азотом добавляют трет-бутил гипохлорит (0,057 мл, 0,502 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч в темноте. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении при 2°C. Остаток растворяют в безводном ТГФ (1,3076 мл), затем последовательно добавляют бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилат (152 мг, 0,460 ммоль), ДИПЭА (219 мкл, 1,25 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 5,2 мг, 0,0418 ммоль) и реакционную смесь

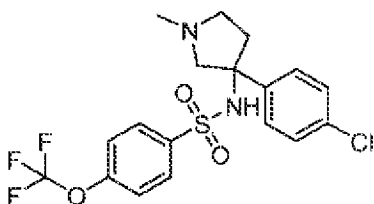
перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, гасят водой (20 мл) и EtOAc (20 мл) добавляют. Водный слой экстрагируют EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 2% до 10% и еще раз с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 4% с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пены (112 мг, 96% чистота, 45% выход, t_r=1,05 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 568,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,93-7,61 (м, 2H), 7,54-7,02 (м, 11H), 7,00-6,56 (м, 1H), 5,18-4,98 (м, 2H), 4,04 (дд, J=19,0, 10,5 Гц, 1H), 3,79-3,49 (м, 2H), 3,49-3,37 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,32-1,85 (м, 4H).

Стадия 3: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида (**68**)



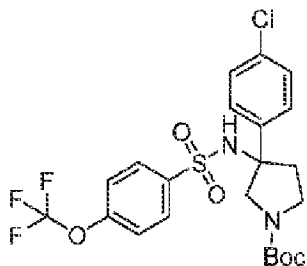
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[N-метил-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидаоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (96%, 112 мг, 0,189 ммоль) в ацетонитриле (1,8929 мл) перемешивают при кт. Затем добавляют йод(триметил)силан (0,081 мл, 0,568 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. MeOH (0,092 мл, 2,27 ммоль) добавляют при 0°C, смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 8%. Желаемые фракции собирают, промывают насыщенным раствором Na₂CO₃, фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют в вакууме. Добавляют 2 М HCl (0,95 мл, 1,89 ммоль) в Et₂O и смесь перемешивают в течение ночи при кт, фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 45°C в течение ночи с получением бис(HCl) соли указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (23,3 мг, 98,86% чистота, 26% выход, t_r=1,41 мин). ЖХМС (Способ H): m/z [M+H]⁺; (ДМСО-d₆, 500 МГц) δ 9,1-9,7 (м, 2H), 7,8-8,0 (м, 2H), 7,2-7,6 (м, 6H), 6,6-7,2 (м, 1H), 3,7-4,3 (м, 1H), 3,4-3,7 (м, 2H), 3,1-3,3 (м, 1H), 2,7-2,8 (м, 1H), 2,0-2,3 (м, 4H).

Пример 33: N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**69**)



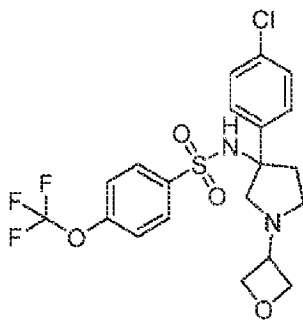
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор гидрохлорида N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (60 мг, 0,131 ммоль) и формальдегида (4,7 мг, 0,157 ммоль) в ДХМ (1,3 мл) и MeOH (0,6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют Et₃N (20 мкл, 0,144 ммоль) и AcOH (19 мкл, 0,328 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют связанный полимером NaBH₃CN (131 мг, 0,262 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтруют, остаток промывают дихлорметаном и метанолом, фильтрат концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол в дихлорметане от 2% до 10%. Остаток растирают в 2 М HCl в Et₂O (656 мкл, 1,31 ммоль), фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 50°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (47,4 мг, 99,86% чистота, 77% выход, t_r=1,36 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 435,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ (ч/млн) 10,32-11,03 (м, 1H), 8,74-9,21 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,03 (с, 4H), 3,33-4,71 (м, 3H), 3,14-3,28 (м, 1H), 2,77-3,07 (м, 4H), 2,21-2,42 (м, 1H).

Пример 34: N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (70)



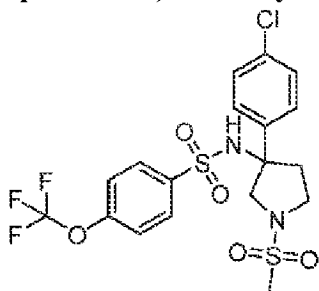
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору гидрохлорида N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (50 мг, 0,109 ммоль) и триэтиламина (76 мкл, 0,547 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (25 мг, 0,115 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют воду и дихлорметан. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 3%. Остаток растирают в пентан, фильтруют, промывают пентаном и сушат под вакуумом при 50°C в течение 4 дней с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (45,3 мг, 98,4% чистота, 78,3% выход, t_r=2,87 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 519 [M-H]⁻; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ 8,59 (шс, 1H), 7,42 (д, 2H, J=8,6 Гц), 7,24 (шд, 2H, J=7,1 Гц), 7,04 (д, 4H, J=1,2 Гц), 4,01 (дд, 1H, J=7,8, 11,0 Гц), 3,3-3,5 (м, 2H), 3,2-3,3 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 1H), 2,0-2,3 (м, 1H), 1,40 (д, 9H, J=5,1 Гц).

Пример 35: N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (71)



В герметично закрытой пробирке под азотом, к перемешиваемому раствору N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (100 мг, 0,238 ммоль) в MeOH (2,3763 мл) добавляют оксетан-3-он (0,030 мл, 0,475 ммоль) и уксусную кислоту (0,027 мл, 0,475 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение 30 мин. Добавляют связанный полимером NaBH₃CN (238 мг, 0,475 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение ночи. Смесь фильтруют, остаток промывают MeOH и EtOAc, фильтрат концентрируют, затем неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 10%. Желаемые фракции собирают, концентрируют в вакууме. Полученное твердое вещество растирают с Et₂O, фильтруют и сушат под вакуумом в течение 72 ч при 45°C с получением указанного в заголовке продукта в виде белого порошка (70,7 мг, 98,9% чистота, 62% выход, t_r=1,49 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 477 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57-8,19 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,62-4,26 (м, 5H), 3,81-3,66 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,77-2,60 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 1H).

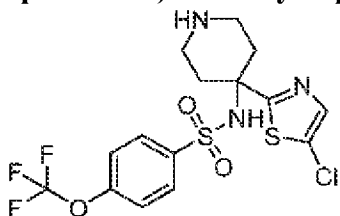
Пример 36: N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (72)



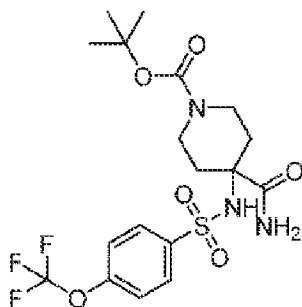
В пробирке, к перемешиваемому раствору N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (98%, 70 мг, 0,163 ммоль) в ДХМ (1,6466 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (114 мкл, 0,815 ммоль) и метансульфонилхлорид (15 мкл, 0,196 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют дополнительный N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 4,0 мг, 0,0326 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при кт в течение 4,5 ч. Затем, реакционную смесь нагревают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным

раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением ожидаемого продукта в виде бесцветного масла. Et₂O добавляют и выпавший осадок фильтруют и промывают Et₂O. Осадок объединяют и сушат под вакуумом в течение 18 ч при 45°C с получением ожидаемого соединения в виде белого порошка (41,8 мг, 97,77% чистота, 50,25% выход, t_r=2,37 мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 499,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,23 (д, J= 8,1 Гц, 2H), 7,07-6,96 (м, 4H), 4,08 (дд, J= 10,6, 1,3 Гц, 1H), 3,52 (д, J= 10,6 Гц, 1H), 3,46 (тд, J= 9,5, 6,8 Гц, 1H), 3,39 (тд, J= 8,9, 2,7 Гц, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,77 (дд, J= 12,9, 6,2 Гц, 1H), 2,21 (дт, J= 12,8, 8,9 Гц, 1H).

Пример 37: N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (73)



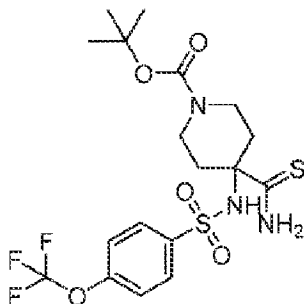
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-карбамоил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В винтовой пробирке, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-амино-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилата (95%, 1,50 г, 5,86 ммоль) в ДХМ (51 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (3,3 мл, 23,4 ммоль), ДМАП (99%, 145 мг, 1,17 ммоль) и 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 1,2 мл, 7,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), затем водой (20 мл) и добавляют ДХМ. Водный слой экстрагируют ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый MeOH в ДХМ от 1% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (2,46 г, 100% чистота, 90% выход, t_r=0,83 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 368,3 [M-C(=O)OtBu+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,96 (с, 1H), 7,95-7,90

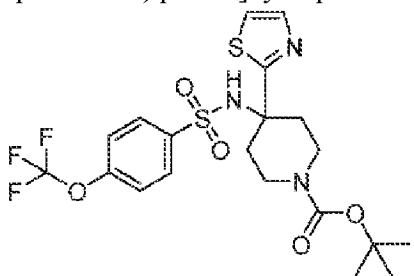
(м, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,02 (д, J=38,9 Гц, 2H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,87 (ддд, J=13,4, 9,2, 3,8 Гц, 2H), 1,86-1,65 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-карбамотиоил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку последовательно загружают трет-бутил 4-карбамотиоил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилатом (0,80 г, 1,71 ммоль) и Реагентом Ловессона (97%, 357 мг, 0,856 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и водой (15 мл) и добавляют дихлорметан (15 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (548 мг, 100% чистота, 66% выход, $t_r=0,91$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 384,3 $[M-C(=O)OtBu+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 9,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,58-7,51 (м, 2H), 3,57 (д, J=13,3 Гц, 2H), 2,71 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,00 (д, J=13,8 Гц, 2H), 1,93 (д, J=12,7 Гц, 3H), 1,35 (с, 9H).

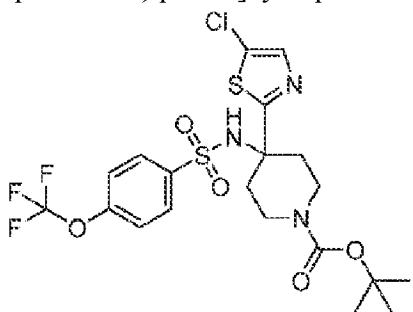
Стадия 3: Синтез трет-бутил 4-тиазол-2-ил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-карбамотиоил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилатом (98%, 515 мг, 1,04 ммоль) и хлорацетальдегидом (50% водный раствор) (269 мкл, 2,09 ммоль) в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду (10 мл) и EtOAc (10 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывают

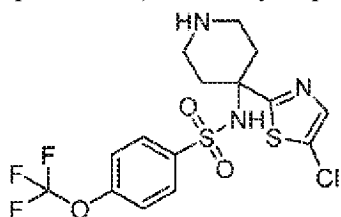
насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 1% до 4% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (128 мг, 97% чистота, 23% выход, $t_r=0,98$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 508,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,60 (с, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,47 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,38 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,49 (дт, $J=13,6, 4,5$ Гц, 2H), 3,17 (т, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,28 (д, $J=14,1$ Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез трет-бутил 4-(5-хлортиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



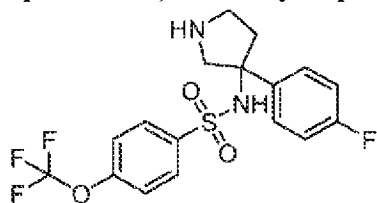
Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-тиазол-2-ил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилатом (97%, 275 мг, 0,526 ммоль) и N-хлорсукцинимидом (77 мг, 0,578 ммоль) в безводном ДМФ (13,75 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Дополнительный N-хлорсукцинимид (70 мг, 0,526 ммоль) добавляют, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и водой (10 мл) и добавляют этилацетат (10 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 10% до 40% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (93,1 мг, 97% чистота, 32% выход, $t_r=1,06$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено $[M-tBu+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,69 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 3,50 (дт, $J=13,8, 4,6$ Гц, 2H), 3,13 (т, $J=11,7$ Гц, 2H), 2,22 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (73)

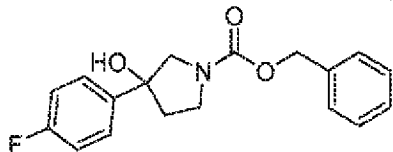


В герметично закрытой пробирке под азотом, 4 М хлороводород в диоксане (803 мкл, 3,21 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-хлортиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфоамино]пиперидин-1-карбоксилата (87 мг, 0,161 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (870 мкл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. MeOH добавляют для растворения полученной суспензии, затем смесь концентрируют. Остаток обрабатывают ультразвуком в MeOH (3 мл) и суспензию добавляют по каплям к перемешиваемому Et₂O (30 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (70 мг, 96,1% чистота, 87% выход, t_r=1,21 мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 442 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц) δ 8,92 (с, 3H), 7,6-7,8 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 3H), 3,14 (шс, 4H), 2,4-2,5 (м, 2H), 2,28 (ддд, 2H, J=4,3, 9,7, 14,4 Гц).

Пример 38: N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (74)



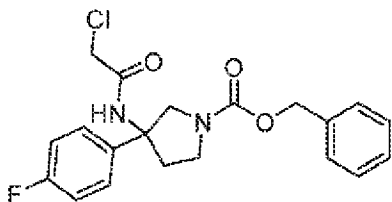
Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии магния (106 мг, 4,36 ммоль) и йода (один кристалл) в безводном ТГФ (3,41 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют несколько капель раствора 1-бром-4-фторбензола (95%, 576 мг, 3,13 ммоль) в безводном ТГФ (1,47 мл). Реакционную смесь затем нагревают при 60°C добавлением несколько капель предыдущего раствора до обесцвечивания (от оранжевого до бесцветного) реакционной смеси. Затем, остаток раствора добавляют по каплям при 60°C и реакцию перемешивают при 60°C в течение 1 ч. После этого, реакционную смесь охлаждают до 0°C, и раствор бензил 3-оксопирролидин-1-карбоксилат (98%, 500 мг, 2,23 ммоль) в безводном ТГФ (1,47 мл) добавляют по каплям. Затем, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония по каплям (10 мл). EtOAc добавляют (5 мл) и два слоя перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с твердым депозитом с

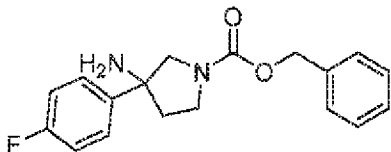
применением градиента EtOAc в гептане от 20% до 100%. Фракции, содержащие продукт, объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (381,5 мг, 91% чистота, 49% выход, $t_r=0,86$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 316,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,60-7,50 (м, 2H), 7,44-7,27 (м, 5H), 7,17 (ддд, $J=12,7, 7,5, 3,8$ Гц, 2H), 5,52 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 3,64-3,45 (м, 4H), 2,25 (дкв, $J=12,0, 9,1$ Гц, 1H), 2,05 (дтд, $J=12,7, 6,2, 3,1$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку последовательно загружают бензил 3-(4-фторфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилатом (91%, 380 мг, 1,10 ммоль), хлорацетонитрилом (7,0 мл, 0,111 моль) и трифторуксусной кислотой (2,1 мл, 27,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду при 0°C и гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 9. Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (205,7 мг, 96% чистота, 46% выход, $t_r=0,87$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 391,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,80 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 7H), 7,15 (дтт, $J=8,9, 6,3, 3,0$ Гц, 2H), 5,15-5,04 (м, 2H), 4,13-3,91 (м, 3H), 3,67 (дд, $J=27,7, 11,3$ Гц, 1H), 3,46 (ддд, $J=19,3, 8,7, 5,2$ Гц, 2H), 2,67-2,53 (м, 1H), 2,34-2,17 (м, 1H).

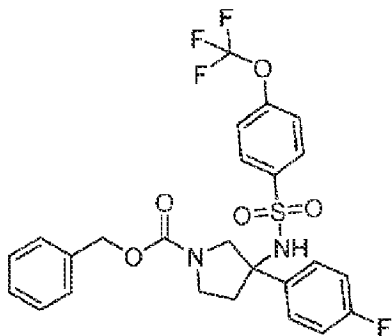
Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилатом (96%, 205 мг, 0,504 ммоль) и тиомочевинной (50 мг, 0,655 ммоль) в смеси EtOH (4,19 мл) и уксусной кислоты (0,84 мл). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют в ДХМ и добавляют насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (до pH 9 водной фазы). Водный слой дважды экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на

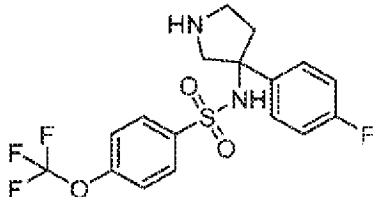
силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 8%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (151,9 мг, 90% чистота, 86% выход, $t_r=0,60$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 315,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,56-7,48 (м, 2H), 7,41-7,27 (м, 5H), 7,13 (ддд, $J=9,0, 7,9, 4,9$ Гц, 2H), 5,09 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,67-3,40 (м, 4H), 2,22-1,93 (м, 4H).

Стадия 4: Синтез бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-амино-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилатом (75 мг, 0,239 ммоль), 4-диметиламинопиридином (5,8 мг, 0,0477 ммоль) и триэтиламино (0,17 мл, 1,19 ммоль) в ДХМ (2,2067 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (49 мкл, 0,286 ммоль) и реакцию перемешивают при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и добавляют дихлорметан. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (113,9 мг, 97% чистота, 86% выход, $t_r=1,00$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 561,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,60 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 7H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,08 (ддд, $J=8,8, 5,3, 1,1$ Гц, 2H), 6,79 (тд, $J=8,8, 5,0$ Гц, 2H), 5,14-5,02 (м, 2H), 4,16 (дд, $J=17,3, 11,3$ Гц, 1H), 3,63-3,32 (м, 3H), 2,81-2,65 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 1H).

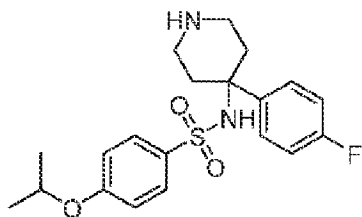
Стадия 5: Синтез N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (74)



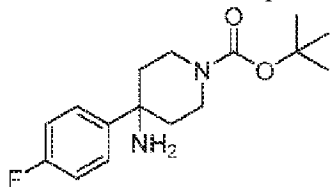
В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (97%, 114 мг, 0,205

ммоль) в безводном АЦН (5,2877 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (88 мкл, 0,615 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток перемешивают в 2 М НСl в Et₂O (2,5 мл, 5,00 ммоль) и Et₂O (5 мл) в течение 30 мин, затем добавляют MeOH (0,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, промывают Et₂O и пентаном и сушат под вакуумом при 45°C в течение 2 ч. Остаток суспендируют в MeOH (5 мл) и добавляют 7 М аммиачный MeOH (0,20 мл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в смеси воды (8 мл), ДХМ (8 мл) и MeOH (0,8 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Насыщенный водный раствор карбоната натрия добавляют до достижения pH 9. Слои разделяют, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают снова в 2 М НСl в Et₂O (2,1 мл, 4,10 ммоль) и Et₂O (2 мл) в течение 2 ч и концентрируют при пониженном давлении. Бежевое твердое вещество растворяют в минимальном количестве MeOH и выливают в Et₂O. Выпавший в осадок продукт фильтруют, ополаскивают Et₂O и сушат под вакуумом в течение 24 ч при 45°C с получением гидрохлорида указанного в заголовке продукта в виде не совсем белого твердого вещества (49,3 мг, 99,62% чистота, 54% выход, t_r=1,22 мин). ЖХМС (Способн): m/z найдено 405,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 9,80 (м, 2H), 9,00 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,11 (м, 2H), 6,75 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=12,0, 1,2 Гц, 1H), 3,39 (м, 3H), 2,94 (м, 1H), 2,11 (дт, J=13,1, 9,7 Гц, 1H).

Пример 39: N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид (75)



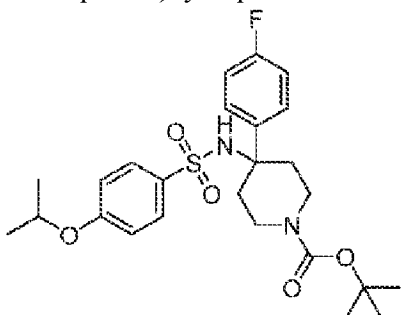
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору дигидрохлорида 4-(4-фторфенил)пиперидин-4-амина (150 мг, 0,561 ммоль) и триэтиламина (313 мкл, 2,25 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) добавляют *tert*-бутоксикарбонил *tert*-бутилкарбонат (110 мг, 0,505 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют воду и ДХМ, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Органические слои промывают

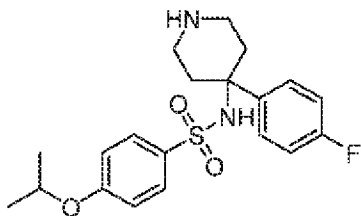
насыщенным раствором NH_4Cl , затем насыщенным раствором NaHCO_3 , фильтруют через фазовый разделитель, затем концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол в ДХМ от 5% до 15%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (112 мг, 82% чистота, 55,6% выход, $t_r=0,60$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 295,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,61-7,49 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 2H), 3,71 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 1,86 (с, 2H), 1,77 (тд, $J=12,9$, 4,6 Гц, 2H), 1,53 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-[(4-изопропоксифенил)сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



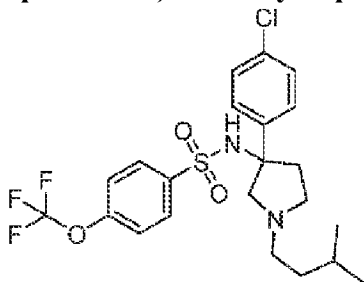
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (82%, 112 мг, 0,312 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) при комнатной температуре последовательно добавляют триэтиламин (130 мкл, 0,936 ммоль), 4-(пропан-2-илокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 54 мкл, 0,343 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (7,6 мг, 0,0624 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl , сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Полученный белый остаток геочищают препаративной хроматографией с обращенной фазой с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% ТФК в воде и ацетонитрил). Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (97,8 мг, 100% чистота, 63,6% выход, $t_r=1,02$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 515,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,85 (с, 1H), 7,23-7,07 (м, 4H), 6,83-6,65 (м, 4H), 4,66-4,56 (м, 1H), 3,68 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,32 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,68 (т, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,27 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

Стадия 3: Синтез N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида (**75**)

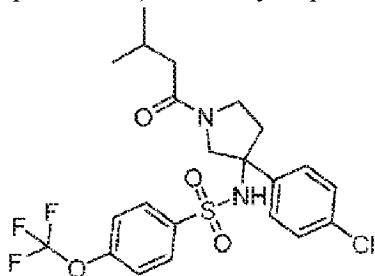


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-[(4-изопропоксифенил)сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (98 мг, 0,199 ммоль) в Et₂O (1,88 мл) при кт добавляют 2 М HCl в Et₂O (1,0 мл, 2,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют дополнительный 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,50 мл, 1,99 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение 4 ч. Добавляют дополнительный 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,99 мл, 3,97 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 45°C с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (75,6 мг, 100% чистота, 88,8% выход, t_r=1,19 мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 393,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 1,27 (д, J=6,11 Гц, 6H) 1,95-2,04 (м, 2H) 2,51-2,56 (м, 2H) 3,17-3,24 (м, 4H) 4,60 (спт, J=6,03 Гц, 1H) 6,70 (д, J=7,93 Гц, 2H) 6,80 (т, J=8,33 Гц, 2H) 7,09-7,14 (м, 1H) 7,14-7,18 (м, 1H) 8,09 (с, 1H) 8,80 (шс, 2H).

Пример 40: N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (76)



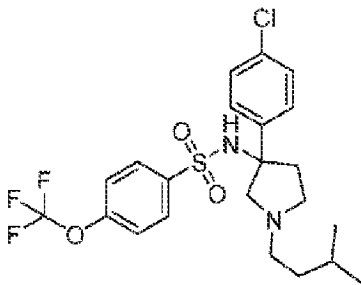
Стадия 1: Синтез N-[3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



К перемешиваемому раствору N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (150 мг, 0,356 ммоль) и ДИПЭА (249 мкл, 1,43 ммоль) в ДХМ (3,2 мл) добавляют 3-метилбутаноилхлорид (48 мкл, 0,392 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл).

Затем добавляют воду (5 мл) и дихлорметан (10 мл). Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 10%. Остаток растворяют в 2 мл дихлорметана, затем диэтиловом эфире (4 мл) и пентане (4 мл). Полученную суспензию фильтруют, промывают пентаном и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (147,9 мг, 98,77% чистота, 82% выход, $t_r=2,62$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 505 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 0,87-0,93 (м, 6H) 1,95-2,04 (м, 1H) 2,04-2,28 (м, 3H) 2,61-2,81 (м, 1H) 3,48 (с, 3H) 4,13-4,23 (м, 1H) 7,04-7,11 (м, 4H) 7,25 (дд, $J=8,86, 4,10, 0,73$ Гц, 2H) 7,40-7,45 (м, 2H) 8,59 (с, 1H).

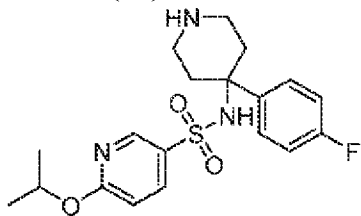
Стадия 2: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**76**)



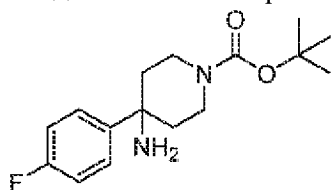
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор N-[3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (97 мг, 0,193 ммоль) в безводном ТГФ (1,8 мл) перемешивают при 0°C. 2 М $BH_3 \cdot SMe_2$ (289 мкл, 0,578 ммоль) добавляют по каплям и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и при 60°C в течение 4 ч. Смесь перемешивают при 0°C и MeOH (1,5 мл) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 мин, затем добавляют водный 4N HCl (1,5 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждают до 0°C. Смесь подщелачивают водным 4 N NaOH (2 мл, pH 12,5) и три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 1% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество разбавляют в Et₂O и добавляют 2 М HCl в Et₂O (0,96 мл, 1,93 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и полученную суспензию фильтруют, дважды промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (68,9 мг, 100% чистота, 68% выход, $t_r=1,69$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 491,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 0,87-0,95 (м, 6H) 1,53-1,69 (м, 3H)

2,16-2,37 (м, 1H) 2,78-3,03 (м, 1H) 3,20-3,28 (м, 2H) 3,33-3,39 (м, 1H) 3,41-3,83 (м, 2H) 4,00-4,52 (м, 1H) 7,01-7,10 (м, 4H) 7,19-7,26 (м, 2H) 7,40 (д, J=8,66 Гц, 2H) 8,82-9,08 (м, 1H) 10,31-11,05 (м, 1H).

Пример 41: N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамид (77)

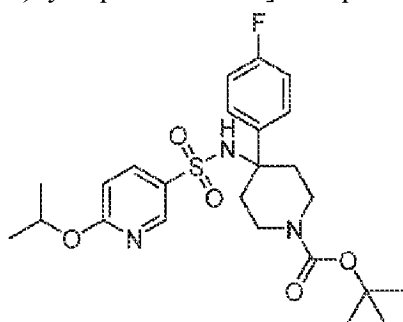


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору дигидрохлорида 4-(4-фторфенил)пиперидин-4-амина (150 мг, 0,561 ммоль) и триэтиламина (313 мкл, 2,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют трет-бутоксикарбонил трет-бутил карбонат (123 мг, 0,561 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (5 мл) и ДХМ (5 мл) и слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и, наконец, насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой фильтруют с применением фазового разделителя, затем концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (163 мг, 82% чистота, 81% выход, t_r=0,60 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 295,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,59-7,51 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 3,70 (д, J=13,0 Гц, 2H), 3,30-3,09 (м, 2H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,78 (ддд, J=13,3, 11,8, 4,6 Гц, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

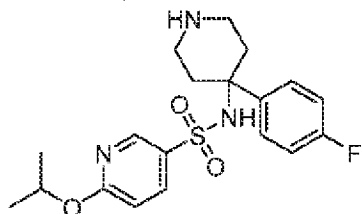
Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-[(6-изопропокси-3-пиридил)сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-амино-4-(4-фторфенил)пиперидин-1-

карбоксилата (82%, 80 мг, 0,223 ммоль), триэтиламина (93 мкл, 0,669 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амина (5,4 мг, 0,0446 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляют 6-(пропан-2-илокси)пиридин-3-сульфонилхлорид (95%, 61 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Дополнительный 6-(пропан-2-илокси)пиридин-3-сульфонилхлорид (95%, 28 мг, 0,112 ммоль), триэтиламин (47 мкл, 0,334 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (2,7 мг, 0,0223 ммоль) добавляют при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 6 дополнительных часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ДХМ (10 мл) и добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл). Слои разделяют. Органический слой промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0,5% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (112,4 мг, 96% чистота, 98% выход, $t_r=1,04$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 516,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,05 (с, 1H), 7,82 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,85-6,74 (м, 2H), 6,56 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,20 (гепт, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,27 (м, 2H), 2,38 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 1,71 (с, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,29 (д, $J=6,1$ Гц, 6H).

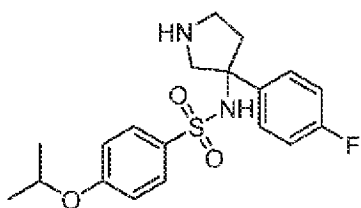
Стадия 3: Синтез N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида (**77**)



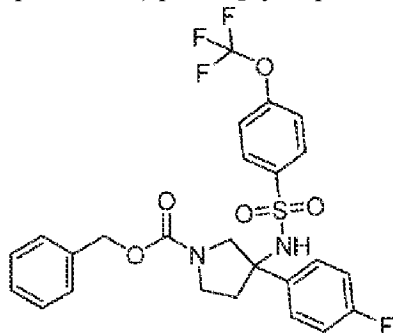
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-фторфенил)-4-[(6-изопропокси-3-пиридил)сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилата (112 мг, 0,226 ммоль) в Et_2O (0,55 мл) добавляют 4 М HCl в Et_2O (0,65 мл, 2,60 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтруют и дважды промывают Et_2O (2×2 мл). Полученный белый порошок растворяют в минимальном количестве MeOH и медленно выделяют в Et_2O (20 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтруют, дважды промывают Et_2O (2×2 мл) и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (78,1 мг, 97,7% чистота, 79% выход, $t_r=1,15$ мин). ЖХМС (Способ B): m/z найдено 394 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР ($DMCO-d_6$, 500 МГц) δ 8,75 (шс, 2H), 8,33 (шс, 1H), 7,82 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,51 (дд, 1H, $J=2,4, 8,8$ Гц), 7,14 (дд, 2H, $J=5,4, 8,8$ Гц), 6,83 (т, 2H, $J=8,8$ Гц), 6,56 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 5,19 (спт, 1H, $J=6,2$ Гц), 3,1-3,3 (м, 4H), 2,58 (шд, 2H, $J=13,7$ Гц), 1,8-2,2 (м, 2H), 1,28 (д, 6H, $J=6,4$ Гц).

Пример 42:
изопропоксibenзолсульфонамид (78)

N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

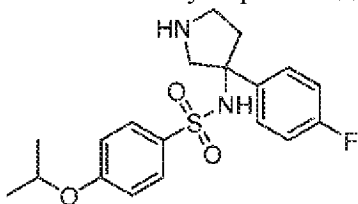


Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают бензил 3-амино-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилатом (75 мг, 0,239 ммоль), 4-диметиламинопиридином (5,8 мг, 0,0477 ммоль) и триэтиламино (0,17 мл, 1,19 ммоль) в ДХМ (2,2067 мл). Добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (49 мкл, 0,286 ммоль) и реакцию перемешивают при 40°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония и добавляют дихлорметан. Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (113,9 мг, 97% чистота, 86% выход, $t_r=1,00$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 561,3 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,60 (с, 1H), 7,46-7,30 (м, 7H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=8,8, 5,3, 1,1$ Гц, 2H), 6,79 (тд, $J=8,8, 5,0$ Гц, 2H), 5,14-5,02 (м, 2H), 4,16 (дд, $J=17,3, 11,3$ Гц, 1H), 3,63-3,32 (м, 3H), 2,81-2,65 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 1H).

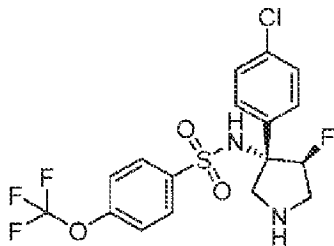
Стадия 2: Синтез N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксibenзолсульфонамида (78)



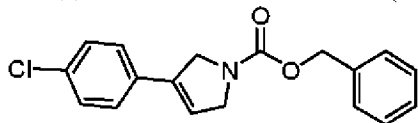
В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[4-

изопропоксифенил)сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (97%, 85 мг, 0,162 ммоль) в безводном АЦН (4,1651 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (69 мкл, 0,485 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в 2 М НСl в Et₂O (2,5 мл, 5,00 ммоль) и Et₂O (5 мл) в течение 30 мин, затем добавляют MeOH (0,2 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, промывают Et₂O и пентаном и сушат под вакуумом при 45°C в течение 2 ч. Остаток суспендируют в MeOH (5 мл) и добавляют 7 М аммиак в MeOH (0,20 мл, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают между водой (8 мл), ДХМ (8 мл) и MeOH (0,8 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Насыщенный водный раствор карбоната натрия добавляют до достижения рН 9. Слои разделяют и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Остаток снова растирают в 2 М хлороводороде в диэтиловом эфире (2,0 мл, 4,00 ммоль) и Et₂O (2 мл) в течение 2 ч и концентрируют при пониженном давлении. Розовую камедь растворяют в минимальном количестве MeOH и выливают в Et₂O. Выпавший в осадок продукт фильтруют, ополаскивают небольшим количеством эфира и сушат под вакуумом в течение 24 ч при 45°C с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового твердого вещества (16,8 мг, 94,49% чистота, 24% выход, t_r=1,14 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 379,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц): δ (ч/млн) 8,65-9,69 (м, 2H), 8,19-8,49 (м, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 2H), 6,81 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 2H), 4,61 (дт, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,05 (шд, J=11,4 Гц, 1H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 1H), 2,78-2,86 (м, 1H), 2,04-2,15 (м, 1H), 1,26 (дд, J=6,0, 0,7 Гц, 6H).

Пример 43: N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (79)



Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата

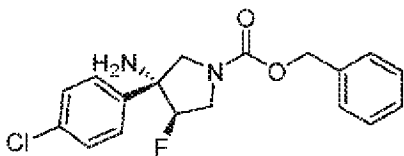


В круглодонной колбе, к раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (9,64 г, 29,1 ммоль) в безводном ДХМ (150 мл) под азотом при 0°C добавляют азидо(триметил)силан (4,6 мл, 34,9 ммоль) и BF₃•Et₂O (22 мл, 0,174

моль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят при 0°C насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), затем водой (30 мл) и добавляют ДХМ (20 мл). Водный слой экстрагируют один раз ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением смеси бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил 3-(4-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата, которую используют на следующей стадии без дальнейшей очистки (9,99 г, 62% чистота, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 314,2 $[M+H]^+$.

В круглодонной колбе под азотом, трифенилфосфин (4,55 г, 17,4 ммоль) затем гидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (9,91 г, 52,1 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору смеси бензил 3-азидо-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата и бензил 3-(4-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (62%, 9,99 г, 17,4 ммоль) в ТГФ (75 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтруют, промывают ТГФ (25 мл) и сушат под вакуумом при 40°C в течение 3 дней с получением рTsOH соли бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белого порошка (7,09 г, 80% выход). Фильтрат затем концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением изократного режима 100% дихлорметана с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,1 г, 99% чистота, 20% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 314,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,57-7,48 (м, 2H), 7,47-7,28 (м, 7H), 6,46 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,41 (дд, $J=77,5, 22,6$ Гц, 4H).

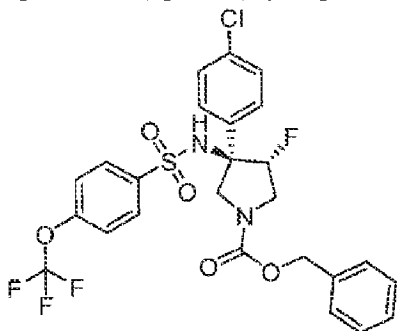
Стадия 3: Синтез бензил рац-(3R,4R)-3-амино-3-(4-хлорфенил)-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилата (1,0 г, 3,19 ммоль) в безводном АЦН (40 мл) при 0°C добавляют дитетрафторборат 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2,2,2]октана (98%, 3,0 г, 8,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут и нагревают при 25°C в течение 16 ч. Остаток берут с насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Фазы отделяют, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединяют органические слои промывают один раз водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (C18aq 50 г) с применением градиента ацетонитрил в воде (оба растворителя содержат 0,1% $AcOH$) от 0% до 100%. Растворитель удаляют и остаток берут с насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ. Фазы отделяют и водный слой дважды

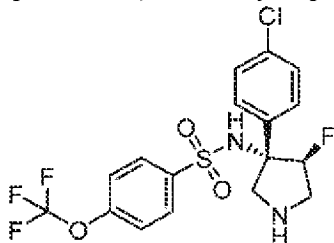
экстрагируют ДХМ. Объединяют органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 62% чистота, 12% выход, $t_r=0,65$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 349,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: Синтез рац-бензил (3R,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фтор-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, оборудованной конденсатором, к перемешиваемой суспензии бензил рац-(3R,4R)-3-амино-3-(4-хлорфенил)-4-фтор-пирролидин-1-карбоксилата (136 мг, 0,391 ммоль) в безводном ДХМ (4,0 мл) последовательно добавляют N, N-диэтилэтанамиин (0,11 мл, 0,782 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (24 мг, 0,196 ммоль), затем 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 0,10 мл, 0,587 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 5 ч при кипении с обратным холодильником. Реакцию охлаждают до 25°C и смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl . Фазы отделяют и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединяют органические слои промывают один раз водой, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле а градиент MeOH в ДХМ от 1% до 10% с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров (120 мг, 90% чистота, 48% выход, $t_r=1,05$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 573,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,85 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,23-7,43 (м, 9H), 7,02-7,12 (м, 4H), 5,62-5,81 (м, 1H), 5,04-5,16 (м, 2H), 4,44-4,55 (м, 1H), 3,86-4,06 (м, 1H), 3,50-3,81 (м, 2H).

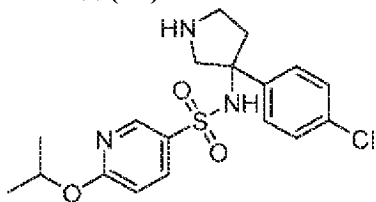
Стадия 5: Синтез рац-N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (79)



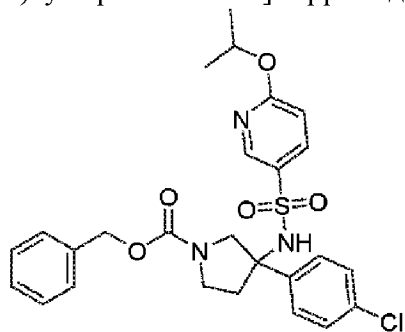
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил рац-(3R,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фтор-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,227 ммоль) в АЦН (3,036 мл) при комнатной температуре, добавляют йод(триметил)силан (97 мкл, 0,681 ммоль). Реакционную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH с 2% NH₄OH в ДХМ от 0% до 7%. Желаемые фракции объединяют, затем добавляют воду, триэтиламин (158 мкл, 1,13 ммоль) и раствор Na₂CO₃ (2 N, pH 10-12). Фазы отделяют, и водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное не совсем белое твердое вещество повторно суспендируют в Et₂O и добавляют раствор 1 M HCl в Et₂O (2,3 мл, 2,27 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение ночи, фильтруют, промывают with Et₂O и сушат при 45°C в течение 24 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (49 мг, 97,4% чистота, 45% выход, t_r=1,41 мин). ЖХМС (Способн): m/z 439 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц): δ (ч/млн) 9,51-10,55 (м, 2H), 9,20 (шс, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,07-7,10 (м, 2H), 6,99-7,07 (м, 2H), 5,78-5,92 (м, 1H), 4,49 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,79-3,91 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,55 (дд, J=12,3, 2,3 Гц, 1H).

Пример 44: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамид (80)



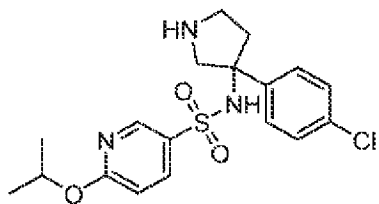
Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[(6-изопропокси-3-пиридил)сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



К перемешиваемому раствору бензил 3-амино-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,303 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляют 6-(пропан-2-илокси)пиридин-3-сульфонилхлорид (95%, 90 мг, 0,364 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (7,4 мг, 0,0607 ммоль) и триэтиламин (92,147 мг, 0,9106 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют ДХМ (13 мл) и добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (13 мл). Слои разделяют. Органический слой промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (13 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (13 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и

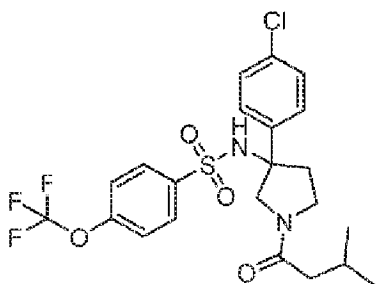
концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 1,5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (139 мг, 98% чистота, 85% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 530,04 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (с, 1H), 7,90 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,56 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 5H), 7,10 (д, $J=4,2$ Гц, 4H), 6,59 (дд, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,29-5,17 (м, 1H), 5,14-5,01 (м, 2H), 4,20-4,08 (м, 1H), 3,63-3,33 (м, 3H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,2$ Гц, 6H).

Стадия 2: Синтез N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида (**80**)



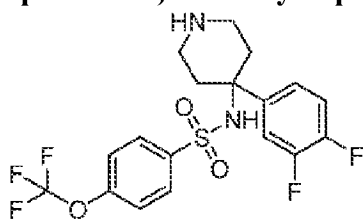
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[(6-изопропокси-3-пиридил)сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (131 мг, 0,247 ммоль) в безводном АЦН (4,9 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют йод(триметил)силан (106 мкл, 0,741 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1,5 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в минимальном количестве АЦН и выливают в Et_2O . Полученную суспензию перемешивают в течение 1 ч, фильтруют промывают Et_2O и сушат при $45^\circ C$ в течение 1 ч. Затем остаток перемешивают в смеси дихлорметана (10 мл) и полунасыщенного водного раствора карбоната натрия (10 мл). Гетерогенную смесь перемешивают в течение 1 ч и затем разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в Et_2O (3 мл), затем добавляют раствор 2 М HCl в Et_2O (1,3 мл, 2,60 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 3 ч, фильтруют и сушат при $45^\circ C$ в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (68,4 мг, 94,63% чистота, 61% выход, $t_r=5,24$ мин). ЖХМС (Способ F): m/z найдено 396 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,30 (т, $J=6,24$ Гц, 6H) 2,13 (дт, $J=13,20, 9,78$ Гц, 1H) 2,88 (дт, $J=13,45, 3,79$ Гц, 1H) 3,32-3,44 (м, 3H) 4,12 (шдд, $J=11,98, 6,11$ Гц, 1H) 5,23 (спт, $J=6,19$ Гц, 1H) 6,56 (д, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,06-7,12 (м, 4H) 7,56 (дд, $J=8,80, 2,45$ Гц, 1H) 7,86 (д, $J=2,20$ Гц, 1H) 8,70 (с, 1H) 9,44-9,65 (м, 2H).

Пример 45: N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**81**)

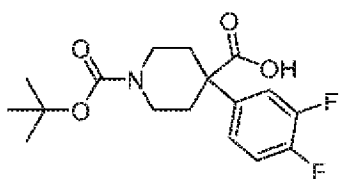


К перемешиваемому раствору N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (150 мг, 0,356 ммоль) и ДИПЭА (249 мкл, 1,43 ммоль) в ДХМ (3,2 мл) добавляют 3-метилбутаноилхлорид (48 мкл, 0,392 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), затем добавляют воду (5 мл) и дихлорметан (10 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 10%. Остаток растворяют в 2 мл дихлорметана, затем диэтиловом эфире (4 мл) и пентане (4 мл). Полученную суспензию фильтруют, промывают пентаном и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (147,9 мг, 98,77% чистота, 82% выход, $t_r=2,62$ мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 505 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн 0,87-0,93 (м, 6H) 1,95-2,04 (м, 1H) 2,04-2,28 (м, 3H) 2,61-2,81 (м, 1H) 3,48 (с, 3H) 4,13-4,23 (м, 1H) 7,04-7,11 (м, 4H) 7,25 (ддд, $J=8,86, 4,10, 0,73$ Гц, 2H) 7,40-7,45 (м, 2H) 8,59 (с, 1H).

Пример 46: N-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (82)



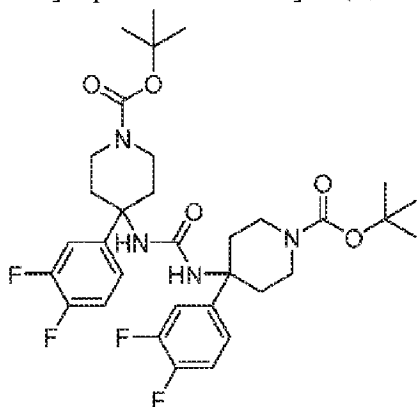
Стадия 1: Синтез 1-трет-бутоксикарбонил-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-циано-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (95%, 200 мг, 0,589 ммоль) в

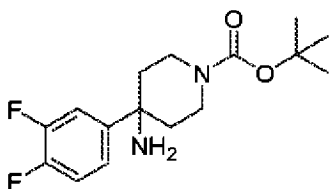
этаноле (4,3 мл) при комнатной температуре добавляют NaOH (1,2 мл, 11,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь выливают в раствор ледяной воды и подкисляют насыщенным водным раствором гидросульфата калия до достижения pH=3. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и сушат при пониженном давлении при 50°C в течение 4 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (191,6 мг, 94% чистота, 90% выход, $t_r=0,92$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 242,3 $[M+H-BOC]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 12,89 (с, 1H), 7,54-7,35 (м, 2H), 7,30-7,17 (м, 1H), 3,77 (дт, $J=4,0, 13,9$ Гц, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,40-2,25 (м, 2H), 1,72 (ддд, $J=4,2, 11,0, 13,4$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-[[1-трет-бутоксикарбонил-4-(3,4-дифторфенил)-4-пиперидил]карбамоиламино]-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



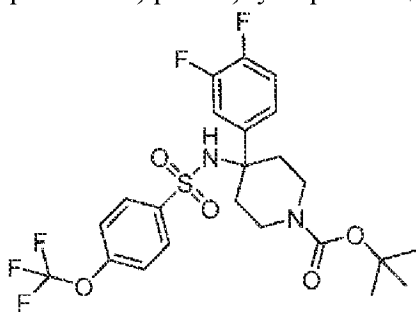
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 1-трет-бутоксикарбонил-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (94%, 130 мг, 0,358 ммоль) в трет-бутаноле (3,6 мл) при комнатной температуре под азотом последовательно добавляют дифенил фосфоразидат (100 мкл, 0,465 ммоль) и триэтиламин (100 мкл, 0,716 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и гасят водой, затем добавляют ДХМ. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 1% до 8%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (90 мг, 94% чистота, 54% выход, $t_r=1,09$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 651,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,39-7,24 (м, 4H), 7,17 (дт, $J=10,6, 3,4$ Гц, 2H), 6,50 (с, 2H), 3,84 (д, $J=13,2$ Гц, 4H), 3,01 (с, 5H), 2,08 (д, $J=13,1$ Гц, 4H), 1,72 (тд, $J=13,0, 4,5$ Гц, 4H), 1,42 (с, 18H).

Стадия 3: Синтез трет-бутил 4-амино-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-[[1-трет-бутоксикарбонил-4-(3,4-дифторфенил)-4-пиперидил]карбамоиламино]-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (94%, 90 мг, 0,130 ммоль) и N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,42 мл, 3,90 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 130°C и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь нагревают до 140°C в течение 4 ч и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Дополнительный N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,49 мл, 4,55 ммоль) добавляют при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют дихлорметан и насыщенный водный раствор хлорида аммония. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают один раз насыщенным водным раствором хлорида аммония, один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (30,6 мг, 70% чистота, 27% выход, $t_r=0,61$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 313,2 $[M+H]^+$; (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,64-7,54 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 3,73 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,94 (д, $J=23,8$ Гц, 2H), 1,76 (ддд, $J=13,2, 12,0, 4,7$ Гц, 2H), 1,51 (дкв, $J=13,6, 2,8$ Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

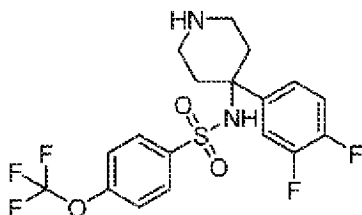
Стадия 4: Синтез трет-бутил 4-(3,4-дифторфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (90%, 35 мг, 0,101 ммоль), триэтиламино (70 мкл, 0,504 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (2,5 мг, 0,0202 ммоль) в ДХМ (0,9328 мл). Затем добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 21 мкл, 0,121 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Затем добавляют дихлорметан (10 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои

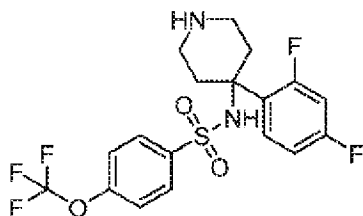
промывают один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением ожидаемого соединения в виде белого твердого вещества (17,5 мг, 97% чистота, 31% выход, $t_r=1,05$ мин). ЖХМС (Способ Е); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,08-6,93 (м, 3H), 3,72 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,28-3,14 (м, 3H), 2,39-2,30 (м, 2H), 1,71 (т, $J=11,9$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез N-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**82**)

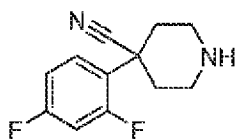


В круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-(3,4-дифторфенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,0565 ммоль) в диэтиловом эфире (0,14 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,14 мл, 0,560 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение ночи. Полученную суспензию фильтруют, промывают три раза диэтиловым эфиром (3×3 мл) и сушат при 45°C в течение 24 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (21 мг, 98,25% чистота, 77% выход, $t_r=1,31$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 600 МГц) δ 8,71 (шс, 2H), 8,48 (с, 1H), 7,4-7,5 (м, 2H), 7,27 (д, 2H, $J=8,2$ Гц), 6,8-7,1 (м, 3H), 3,23 (шс, 4H), 2,56 (шд, 2H, $J=13,6$ Гц), 1,8-2,2 (м, 2H).

Пример 47: N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**83**)



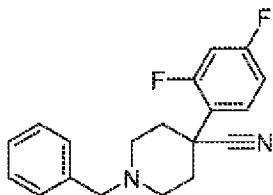
Стадия 1: Синтез 4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-циано-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (95%, 250 мг, 0,737 ммоль) в диэтиловом эфире

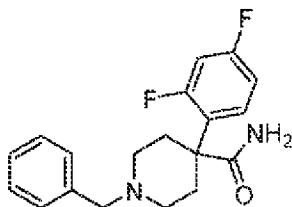
(1,8501 мл) добавляют 4 М хлороводород в диоксане (1,8 мл, 7,37 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней, затем фильтруют, дважды промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (186 мг, 98% чистота, 96% выход, $t_r=0,48$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 223,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,12 (с, 2H), 7,57 (тд, $J=9,0$, 6,2 Гц, 1H), 7,47 (ддд, $J=12,1$, 9,0, 2,7 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 3,51 (дт, $J=13,9$, 3,4 Гц, 2H), 3,13 (тд, $J=13,2$, 2,7 Гц, 2H), 2,48 (м, 2H), 2,31 (тд, $J=13,7$, 4,0 Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемой суспензии гидрохлорида 4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила (98%, 186 мг, 0,705 ммоль) в АЦН (1,6248 мл) при комнатной температуре добавляют бромметилбензол (0,10 мл, 0,846 ммоль) и K_2CO_3 (0,24 г, 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 80%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (140,2 мг, 98% чистота, 62,4% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 313,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,55 (тд, $J=9,1$, 6,3 Гц, 1H), 7,46-7,31 (м, 5H), 7,27 (ддд, $J=8,7$, 5,2, 3,5 Гц, 1H), 7,17 (тд, $J=8,2$, 2,5 Гц, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,95 (дт, $J=12,7$, 3,3 Гц, 2H), 2,35 (тд, $J=12,2$, 2,1 Гц, 2H), 2,23 (дд, $J=13,3$, 2,5 Гц, 2H), 2,09-1,96 (м, 2H).

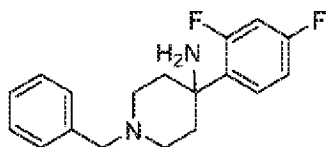
Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксиамида



В круглодонной колбе, смесь 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила (98%, 138 мг, 0,433 ммоль) в H_2SO_4 (1,7343 мл) и воде (0,4336 мл) перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения pH=10-11. Воду и ДХМ добавляют для получения двух гомогенных слоев, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при

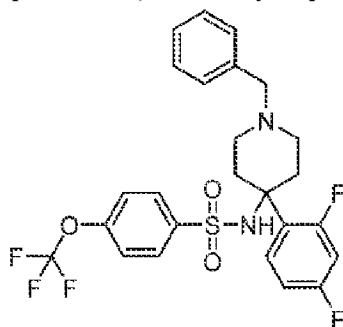
пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (150,6 мг, 87% чистота, 91,6% выход, $t_r=0,51$ мин). Неочищенный продукт используют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС (Способ E): m/z найдено 331,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,46 (тд, $J=9,1, 6,5$ Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 5H), 7,15 (ддд, $J=12,2, 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,95 (д, $J=18,8$ Гц, 2H), 5,77 (с, 0H), 3,41 (с, 2H), 2,45 (с, 2H), 2,41-2,28 (м, 4H), 2,02-1,89 (м, 2H).

Стадия 4: Синтез 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-амина



В герметично закрытой пробирке, 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксамид (87%, 147 мг, 0,388 ммоль) загружают и растворяют в АЦН (1,0997 мл) и воде (1,0997 мл). Затем загружают бис(трифторацетокси)йодбензол (96%, 177 мг, 0,396 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом в течение ночи. Остаток растворяют в Et₂O и добавляют 2 М хлороводород в Et₂O (1,9 мл, 3,88 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение ночи, фильтруют и промывают Et₂O. Полученную камедь растворяют в MeOH и концентрируют при пониженном давлении. Остаток выливают в насыщенный водный раствор Na₂CO₃ до достижения pH=10 и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-розового масла (103,1 мг, 83% чистота, 72,9% выход, $t_r=0,42$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 303,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,62 (тд, $J=9,3, 6,9$ Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 5H), 7,13 (ддд, $J=12,9, 9,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,02 (тд, $J=8,5, 2,7$ Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,53 (д, $J=2,9$ Гц, 2H), 2,10 (дт, $J=13,1, 8,0$ Гц, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,56 (д, $J=12,9$ Гц, 2H).

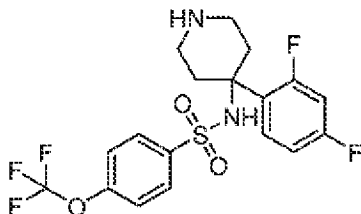
Стадия 5: Синтез N-(1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Круглодонную колбу загружают 1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-амином (83%, 103 мг, 0,283 ммоль) и триэтиламино (0,16 мл, 1,12 ммоль) в ДХМ (2,6 мл). Затем добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (57 мкл, 0,334 ммоль) и

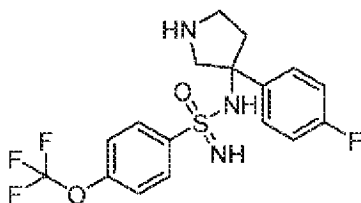
N, N-диметилпиперидин-4-амин (6,9 мг, 0,0565 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и добавляют насыщенный водный раствор NH₄Cl. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃, затем насыщенным раствором соли, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (120,4 мг, 99% чистота, 80,1% выход, t_r=0,71 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 527,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,48-7,17 (м, 8H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,78-6,69 (м, 1H), 6,14 (ддд, J=12,9, 8,5, 2,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 3,53 (д, J=20,2 Гц, 2H), 2,88-2,39 (м, 6H), 2,05 (с, 2H).

Стадия 6: N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**83**)

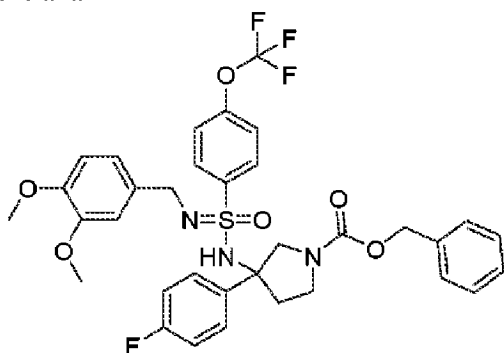


К перемешиваемому раствору N-[1-бензил-4-(2,4-дифторфенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (99%, 116 мг, 0,218 ммоль) в ДХЭ (0,3635 мл) под азотом добавляют 1-хлорэтил хлорформиат (62 мг, 0,436 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем, суспензию концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в метаноле (0,3635 мл) и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученное не совсем белое твердое вещество растирают в смеси дихлорметана и метанола (95:5, 7 мл) в течение ночи, и полученный белый порошок фильтруют, дважды промывают ДХМ и один раз смесью дихлорметана и метанола (95:5). Полученный белый порошок еще раз растирают в смеси дихлорметана и метанола (95:5, 5 мл) в течение 2 ч и полученный порошок фильтруют, дважды промывают смесью дихлорметана и метанола (95:5) и сушат под вакуумом при 45°C в течение 1 ч. Белый порошок растирают в диэтиловом эфире (1 мл) и добавляют 2 М хлороводород в диэтиловом эфире (0,55 мл, 1,09 ммоль). Смесью перемешивают при кт в течение ночи, фильтруют и сушат под вакуумом при 45°C в течение ночи с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (40,5 мг, 95,65% чистота, 37,6% выход, t_r=1,36 мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 437 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (шс, 2H), 8,58 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,93 (тд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,49-6,33 (м, 1H), 3,25 (шд, J=6,1 Гц, 5H), 2,15-1,96 (м, 2H).

Пример 48: N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид (84)

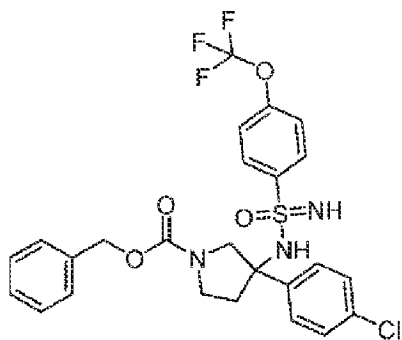


Стадия 1: Синтез бензил 3-((N'-(3,4-диметоксибензил)-4-(трифторметокси)фенил)сульфоноамидимидамо)-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата



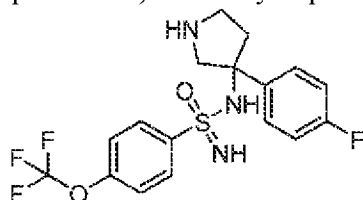
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида (250 мг, 0,666 ммоль) в тетрахлорметане (2,5 мл, 26,0 ммоль) при 0°C под азотом добавляют трет-бутил гипохлорит (0,11 мл, 0,932 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч в темноте. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении при 2°C. Остаток растворяют в безводном ТГФ (2,0833 мл), последовательно добавляют бензил 3-амино-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,733 ммоль), ДИПЭА (349 мкл, 2,00 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (99%, 8,2 мг, 0,0666 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 4 ч и при кт в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждают до кт, гасят водой (20 мл) и добавляют этилацетат (20 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 8% с получением ожидаемого соединения в виде желтого масла (230 мг, 81% чистота, 41% выход, t_r=1,07 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 688,4 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфоноамидимидамо)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору бензил 3-[[N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата (81%, 230 мг, 0,271 ммоль) в смеси АЦН (3,612 мл) и воды (1,806 мл) при 0°C под азотом добавляют нитрат церия аммония (IV) (371 мг, 0,677 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой. Водный слой три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 10%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (109 мг, 90% чистота, 65% выход, t_r =0,92 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 538,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,20-6,50 (м, 14H), 5,16-4,98 (м, 2H), 4,66 (с, 1H), 4,36-3,82 (м, 1H), 3,80-3,37 (м, 3H), 3,05-2,58 (м, 1H), 2,31-1,95 (м, 1H).

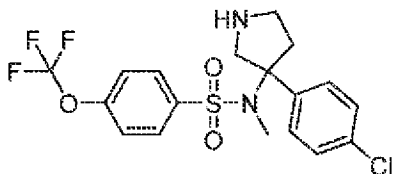
Стадия 3: Синтез N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида (**84**)



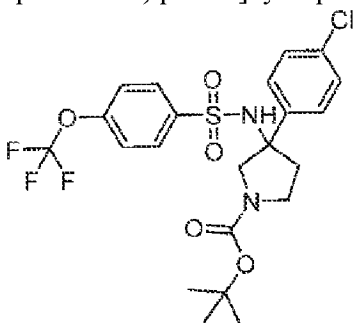
В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (90%, 110 мг, 0,184 ммоль) в АЦН (1,8418 мл) перемешивают при кт, затем йод(триметил)силан (0,079 мл, 0,553 ммоль) добавляют к бледно-желтой суспензии, и полученный оранжевый раствор перемешивают при кт в течение 2 ч. Добавляют дополнительный йод(триметил)силан (0,039 мл, 0,276 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Метанол (0,13 мл, 3,32 ммоль) добавляют при 0°C, смесь перемешивают при кт в течение 1 ч, концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0% до 8%. Желаемые фракции собирают, промывают насыщенным раствором Na₂CO₃, фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют в вакууме. Остаток растирают в Et₂O и фильтруют с получением ожидаемого продукта в виде белого порошка (48 мг, 99,25% чистота, 64%

выход, $t_r=1,41$ мин). ЖХМС (СпособН): m/z найдено 434 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 9,1-9,7 (м, 2H), 7,8-8,0 (м, 2H), 7,2-7,6 (м, 6H), 6,6-7,2 (м, 1H), 3,7-4,3 (м, 1H), 3,4-3,7 (м, 2H), 3,1-3,3 (м, 1H), 2,7-2,8 (м, 1H), 2,0-2,3 (м, 4H).

Пример 49: N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (85)

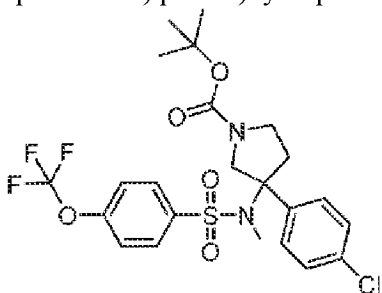


Стадия 1: Синтез трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



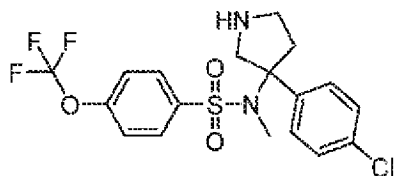
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (100 мг, 0,238 ммоль) и триэтиламина (0,13 мл, 0,951 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (54 мг, 0,250 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют воду и дихлорметан и слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном, затем объединенные органические слои промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$, один раз насыщенным водным раствором $NaCl$, фильтруют через фазовый разделитель, затем концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (129,1 мг, 95% чистота, 99% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 543,2 $[M+Na]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,07-7,03 (м, 4H), 4,02 (дд, $J=11,0, 6,0$ Гц, 1H), 3,52-3,35 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,76-2,61 (м, 1H), 2,23-2,07 (м, 1H), 1,41 (д, $J=3,9$ Гц, 9H).

Стадия 2: Синтез трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-((N-метил-4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (123 мг, 0,237 ммоль) в сухом ТГФ (2,2 мл) перемешивают при 0°C. Добавляют сухой метанол (14 мкл, 0,355 ммоль), трифенилфосфин (93 мг, 0,355 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилат (70 мкл, 0,355 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение ночи. Добавляют полунасыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь дважды экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 10% до 100%. Желаемые фракции концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной камеди (188,9 мг, 63% чистота, 94% выход, $t_r=1,08$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 557,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (с, 2H), 7,55 (дд, $J=8,9, 3,4$ Гц, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 4H), 4,26 (т, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,88 -2,74 (м, 1H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 1,38 (д, $J=24,4$ Гц, 9H).

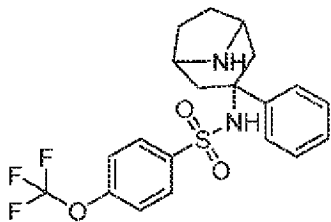
Стадия 3: Синтез N-[3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил]-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**85**)



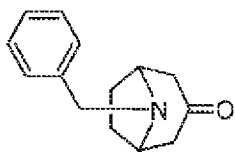
В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 4 М хлороводорода в диоксане (0,60 мл, 2,40 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) добавляют трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-[метил-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил-амино]пирролидин-1-карбоксилат (63%, 189 мг, 0,222 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем, реакционную смесь концентрируют, затем добавляют метанол с 0,7 N аммиака. Полученный осадок фильтруют, затем фильтрат концентрируют и очищают флэш-хроматографией над силикагелем с применением градиента метанол с 0,7 N аммиаком в дихлорметане от 2% до 20%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Полученную камедь очищают препаративной хроматографией с обращенной фазой (Redisep. C18 AQ 15,5 г) с применением градиента ацетонитрил в воде от 0% до 100% (0,1% AcOH в обоих элюентах). Желаемые фракции объединяют и органические растворители удаляют. Полученные водные слои нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем добавляют дихлорметан и несколько капель метанола. Слои разделяют. Водный слой дважды промывают дихлорметаном, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток растирают в пентан, фильтруют, промывают пентаном и сушат под вакуумом при 40°C в течение 18 ч с получением ожидаемого соединения в виде белого порошка (15,1 мг, 99,36% чистота, 16% выход, $t_r=1,91$ мин). ЖХМС (Способ C): m/z найдено 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,45-7,35 (м, 4H), 7,28 (с, 2H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,33-

3,31 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 2H).

Пример 50: N-(3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (86)

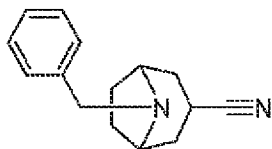


Стадия 1: Синтез 8-бензил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она



В герметично закрытой круглодонной колбе, к перемешиваемой суспензии гидрохлорида 8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (1:1) (98%, 2,00 г, 12,1 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при комнатной температуре добавляют K_2CO_3 (4,19 г, 30,3 ммоль) и бромметилбензол (1,8 мл, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное масло растирают в Et_2O . Полученную суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента $EtOAc$ в гептане от 10% до 50%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (2,362 г, 98% чистота, 88,664% выход, $t_r=0,41$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 216,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 7,43 (ддт, $J=7,5, 1,3, 0,7$ Гц, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,48-3,37 (м, 2H), 2,67 (дд, $J=15,8, 4,4$ Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 4H), 1,58-1,42 (м, 2H).

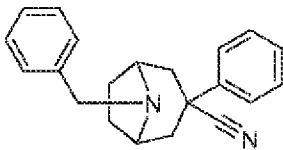
Стадия 2: Синтез 8-бензил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбонитрила



В герметично закрытой круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 8-бензил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (98%, 1,30 г, 5,92 ммоль) и 1-(изоцианометилсульфонил)-4-метил-бензола (98%, 1,18 г, 5,92 ммоль) в ДМЭ (35 мл) при 0°C добавляют по каплям раствор трет-бутоксид калия (1328 мг, 11,8 ммоль) растворяют в 1:1 смеси трет-бутанола (9 мл) и ДМЭ (9 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и

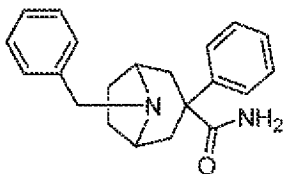
перемешивают при этой температуре в течение ночи. Добавляют воду и смесь три раза экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0,5% до 2%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (698 мг, 84% чистота, 44% выход, $t_r=0,43$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 227,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,38-7,32 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,12 (р, J=2,9 Гц, 2H), 3,01 (тт, J=11,9, 6,3 Гц, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,85-1,69 (м, 4H), 1,62-1,57 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбонитрила



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 8-бензил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбонитрила (250 мг, 1,10 ммоль) и фторбензола (99%, 2,6 мл, 27,6 ммоль) при кт под N₂ добавляют 1 М [бис(триметилсилил)амино]калий в ТГФ (2,2 мл, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 10 мин. Реакционную смесь затем облучают при 100°C в течение 18 мин. Реакционную смесь выливают в насыщенный раствор NH₄Cl (50 мл) и экстрагируют дважды с применением EtOAc. Органический слой сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 10% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (220 мг, 100% чистота, 66% выход, $t_r=0,58$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 303,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,69-7,08 (м, 10H), 3,55 (с, 2H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,39-2,27 (м, 2H), 2,27-2,05 (м, 6H).

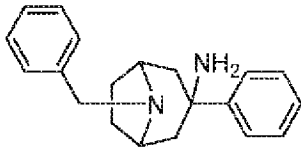
Стадия 4: Синтез 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксамид



В круглодонной колбе, смесь 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбонитрила (235 мг, 0,777 ммоль) в H₂SO₄ (3,0325 мл) и воде (0,7581 мл) перемешивают при 65°C в течение 2 ч и при 80°C в течение 1 ч. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения pH=10-11. Воду и ДХМ добавляют для получения двух гомогенных слоев и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (264 мг, 87% чистота, 92% выход, $t_r=0,51$

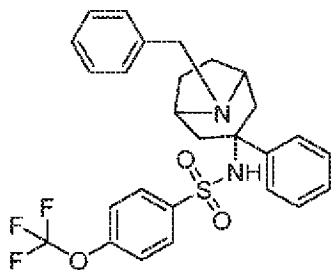
мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 321,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,40-7,24 (м, 9H), 7,19 (дт, $J=14,2, 7,1$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,93 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 1,87 (дд, $J=9,6, 6,1$ Гц, 6H).

Стадия 5: Синтез 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амина



В герметично закрытой пробирке, 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксамид (87%, 264 мг, 0,717 ммоль) загружают и растворяют в ацетонитриле (2,0307 мл) и воде (2,0307 мл). Затем загружают [бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 328 мг, 0,731 ммоль) и реакцию перемешивают при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют насыщенный Na_2CO_3 и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении, затем добавляют Et_2O (4 мл) и 2 М HCl в Et_2O (3,6 мл, 7,17 ммоль). Суспензию перемешивают при кт в течение 2 ч, фильтруют и промывают Et_2O . Полученное твердое вещество сушат при $45^\circ C$ под вакуумом в течение 2 часов с получением дигидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (239 мг, 97% чистота, 88,528% выход, $t_r=0,39$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 393,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 10,79 (с, 1H), 8,60 (с, 3H), 7,72 (дд, $J=6,6, 3,0$ Гц, 2H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,51-7,35 (м, 6H), 4,25 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,95 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,87 (дд, $J=16,1, 3,7$ Гц, 2H), 2,73 (д, $J=15,8$ Гц, 2H), 2,56 (с, 2H), 2,35 (д, $J=9,8$ Гц, 2H).

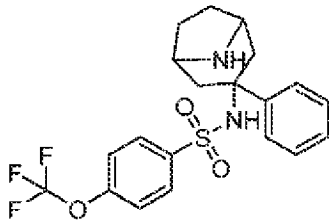
Стадия 6: Синтез N-(8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Круглодонную колбу загружают 8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амином; дигидрохлоридом (239 мг, 0,654 ммоль) и триэтиламино (0,46 мл, 3,27 ммоль) в ДХМ (4 мл). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (0,11 мл, 0,654 ммоль) и N, N-диметилпиридин-4-амин (16 мг, 0,131 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и перемешивают при $40^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и добавляют полунасыщенный водный раствор Na_2CO_3 . Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат через фазовый разделитель и концентрируют в вакууме. Безводный ацетонитрил (4 мл) и пиридин (0,11 мл, 1,31 ммоль) добавляют под азотом, и смесь перемешивают в течение ночи при кт.

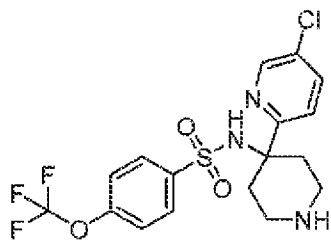
Смесь фильтруют и твердое вещество промывают АЦН, растворяют в полунасыщенном растворе Na_2CO_3 и ДХМ. Водный слой экстрагируют еще раз ДХМ, и объединенные органические слои сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (169 мг, 100% чистота, 50% выход, $t_r=0,73$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 517,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,85 (с, 1H), 7,37-7,16 (м, 7H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,99 (дд, $J=6,6$, 3,1 Гц, 2H), 6,90-6,79 (м, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,75 (д, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,36-2,25 (м, 2H), 2,12-1,90 (м, 4H).

Стадия 7: Синтез N-(3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (86)

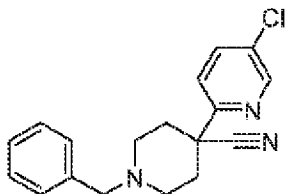


Суспензию N-(8-бензил-3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (92%, 180 мг, 0,321 ммоль) в смеси ТГФ (1,6028 мл), этанола (1,6028 мл) и метанола (20 мл). Полученный гомогенный раствор продувают аргоном. Добавляют палладий на угле (10% масс., 34 мг, 0,0321 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение ночи. Раствор фильтруют через слой дикалита и полученный раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяют в метаноле (20 мл) и продувают аргоном. Добавляют палладий на угле (10% масс., 34 мг, 0,0321 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 24 ч. Раствор фильтруют через слой дикалита и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением твердого вещества. К твердому веществу добавляют диэтиловый эфир (3 мл) с образованием суспензии и добавляют 2 М HCl (1,6 мл, 3,21 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при кт в течение ночи. Остаток фильтруют и промывают диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества (90 мг, 98,06% чистота, 61% выход, $t_r=1,28$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 427,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 600 МГц): δ (ч/млн) 8,48-9,19 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,09-7,14 (м, 2H), 6,95-7,00 (м, 2H), 6,86-6,92 (м, 3H), 3,95-4,28 (м, 2H), 2,98 (шд, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,52 (шд, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,21 (шд, $J=14,2$ Гц, 2H), 1,98-2,10 (м, 2H).

Пример 51: N-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (87)

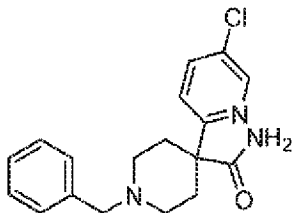


Стадия 1: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрила



К перемешиваемому раствору 1-бензилпиперидин-4-карбонитрила (91%, 224 мг, 1,02 ммоль) в безводном толуоле (10,185 мл) при комнатной температуре под азотом добавляют 2-бром-5-хлорпиридин (98%, 200 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и 2 М натрий 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-ид (1,0 мл, 2,04 ммоль) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония до достижения pH=7 и добавляют EtOAc. Водный слой три раза экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле (колонка) с применением градиента EtOAc в циклогексане от 10% (EtOAc в циклогексане) до 30%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (270 мг, 100% чистота, 85% выход, $t_r=0,55$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 312,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,69 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 2H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,34 (д, $J=4,4$ Гц, 6H), 7,32-7,22 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,94 (дт, $J=12,5, 3,4$ Гц, 4H), 2,33 (ддд, $J=12,2, 10,8, 3,8$ Гц, 4H), 2,20-2,05 (м, 7H).

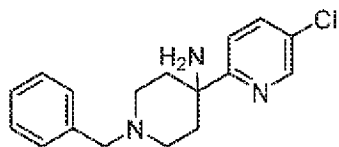
Стадия 2: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамид



В герметично закрытой пробирке, смесь 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрил (100%, 270 мг, 0,866 ммоль) в H_2SO_4 (3,4685 мл) и воде (0,8671 мл) перемешивают при 65°C в течение ночи. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения pH=10-11. Воду и ДХМ добавляют для получения двух гомогенных слоев и водный слой дважды экстрагируют ДХМ.

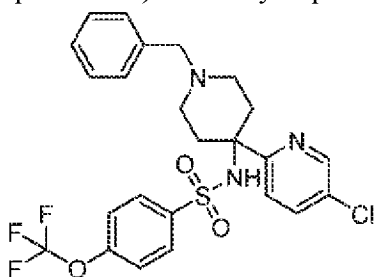
Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (276,3 мг, 98% чистота, 94,81% выход, $t_r=0,51$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 330,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,58 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,37-7,19 (м, 5H), 7,09 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 2,30 (дт, $J=21,7, 11,7$ Гц, 4H), 2,06 (с, 2H). Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-амина



В герметично закрытой пробирке, 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамид (275 мг, 0,834 ммоль) загружают и растворяют в ацетонитриле (2,4 мл) и воде (2,4 мл). Колбу загружают [бис(трифторацетокси)йод]бензолом (96%, 381 мг, 0,850 ммоль) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, затем при 40°C в течение 4 ч. Дополнительный [бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 374 мг, 0,834 ммоль) добавляют при комнатной температуре и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и сушат под вакуумом. Остаток растворяют в Et₂O и добавляют 2 М HCl в Et₂O (4,2 мл, 8,34 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, фильтруют и промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 50°C в течение 4 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (245 мг, 49% чистота, 43% выход, $t_r=0,42$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 302,3 $[M+H]^+$.

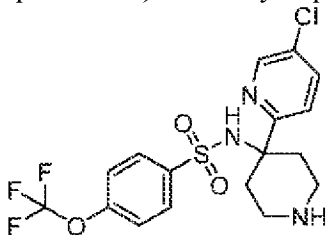
Стадия 4: Синтез N-[1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Герметично закрытую пробирку загружают гидрохлоридом 1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)пиперидин-4-амина (50%, 245 мг, 0,362 ммоль), триэтиламино (153 мкл, 1,10 ммоль) и ДМАП (8,8 мг, 0,0724 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (74 мкл, 0,436 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (4 мл), затем добавляют воду (10 мл) и дихлорметан (10 мл). Водный слой

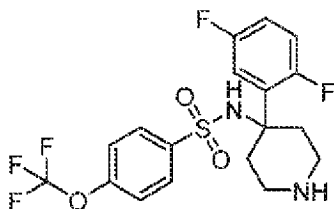
экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка (51 мг, 84% чистота, 27% выход, $t_r=0,71$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 526,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (DMCO, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,20-8,14 (м, 1H), 7,60 (дд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 9H), 3,41 (с, 2H), 2,46-2,20 (м, 6H), 2,05 (с, 2H).

Стадия 5: Синтез N-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**87**)

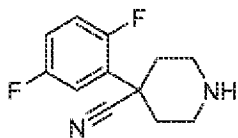


К перемешиваемому раствору 1-хлорэтилхлорформиата (99%, 17 мкл, 0,160 ммоль) в ДХЭ (2 мл) под азотом добавляют N-[1-бензил-4-(5-хлор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (84%, 50 мг, 0,0799 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Дополнительный 1-хлорэтилхлорформиат (99%, 17 мкл, 0,160 ммоль) добавляют при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирают в дихлорметане, фильтруют, промывают дихлорметаном и сушат под вакуумом. Полученный осадок очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол в дихлорметане от 2% до 15%. Остаток растирают в 2 M хлороводороде в диэтиловом эфире (399 мкл, 0,799 ммоль) в течение 4 ч, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 50°C в течение 20 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (8,7 мг, 96,2% чистота, 22% выход, $t_r=1,22$ мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 436 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (600 МГц, DMCO- d_6) δ ч/млн 8,70 (м, 2H), 8,58 (с, 1H), 8,20 (дд, $J=2,5, 0,6$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,28 (тд, $J=8,7, 0,7$ Гц, 3H), 3,15 (м, 4H), 2,53 (шд, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,19 (м, 2H).

Пример 52: N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**88**)

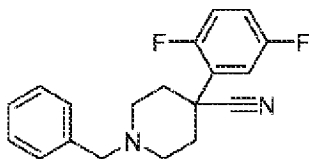


Стадия 1: Синтез 4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила



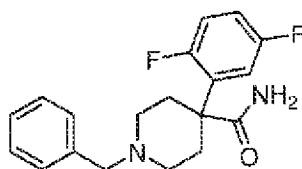
Герметично закрытую пробирку под азотом последовательно загружают трет-бутил 4-циано-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (95%, 300 мг, 0,884 ммоль) и 4 М НСl в 1,4-диоксане (3,3 мл, 13,3 ммоль) в диэтиловом эфире (2,28 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Суспензию фильтруют, промывают, диэтиловым эфиром (10 мл) и сушат под вакуумом при 50°C в течение 7 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (271 мг, 80% чистота, 95% выход, $t_r=0,46$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 223,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 9,19 (с, 2H), 7,51-7,36 (м, 3H), 3,51 (дт, $J=13,6, 3,2$ Гц, 2H), 3,13 (тд, $J=13,4, 2,7$ Гц, 2H), 2,55-2,52 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 2H).

Стадия 2: Синтез 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила



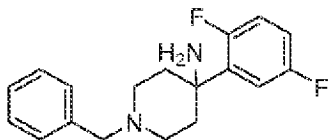
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрила (80%, 265 мг, 0,820 ммоль) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре добавляют бромметилбензол (146 мкл, 1,23 ммоль) и триэтиламин (343 мкл, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл), затем добавляют воду (10 мл) и ДХМ (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 0% до 20% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (278 мг, 100% чистота, 93% выход, $t_r=0,57$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 313,4 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,45-7,21 (м, 8H), 3,57 (с, 2H), 2,95 (дт, $J=12,7, 3,2$ Гц, 2H), 2,36 (тд, $J=12,3, 2,2$ Гц, 2H), 2,24 (дкв, $J=13,3, 2,7$ Гц, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H).

Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксиамида



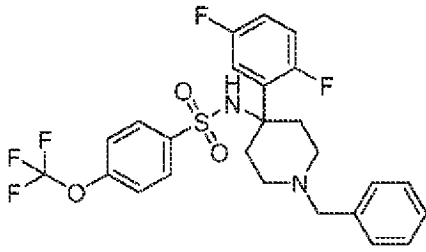
В круглодонной колбе, смесь 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбонитрил (86%, 278 мг, 0,765 ммоль) в H_2SO_4 (3 мл) и воде (0,76 мкл) перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Смесь выливают в ледяную воду и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения pH=10-11. Воду и ДХМ добавляют для получения двух гомогенных слоев и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белой камеди (278 мг, 81% чистота, 89% выход, $t_r=0,50$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 331,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,36-7,11 (м, 8H), 6,95 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,46 (с, 1H), 2,43-2,29 (м, 5H), 1,95 (ддд, $J=13,0, 9,2, 3,6$ Гц, 2H). Продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 4: Синтез 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-амина



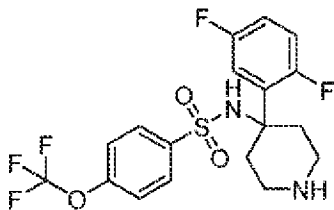
Герметично закрытую пробирку загружают 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-карбоксамидом (81%, 278 мг, 0,682 ммоль), затем ацетонитрилом (1,931 мл) и водой (1,931 мл). Затем добавляют [бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 311 мг, 0,695 ммоль) и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Ацетонитрил выпаривают, затем добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл), воду (5 мл) и дихлорметан (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диэтиловом эфире (4 мл) и добавляют 2 М хлороводород в Et_2O (3,4 мл, 6,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 50°C в течение 3 дней с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого порошка (293 мг, 70% чистота, 100% выход, $t_r=0,40$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 303,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез N-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Герметично закрытую пробирку последовательно загружают гидроклоридом 1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-амина (100%, 290 мг, 0,959 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амином (99%, 24 мг, 0,192 ммоль) и триэтиламино (0,53 мл, 3,84 ммоль) в ДХМ (9 мл). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (98%, 0,25 мл, 1,44 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют один раз дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученное желтое масло растирают в минимальном объеме MeOH при 0°C. Осадок фильтруют, дважды промывают MeOH и сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (106,6 мг). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Твердое вещество сушат под вакуумом при 45°C в течение 18 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (153 мг, 100% чистота, 30,3% выход, $t_r=0,72$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 527,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,20 (с, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,37-7,20 (м, 7H), 7,09 (ддд, $J=9,8, 6,3, 3,2$ Гц, 1H), 6,90 (ддт, $J=10,6, 7,1, 3,2$ Гц, 1H), 6,51 (ддд, $J=11,6, 9,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,51-2,38 (м, 4H), 1,90 (с, 2H).

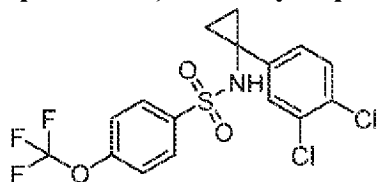
Стадия 6: Синтез N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**88**)



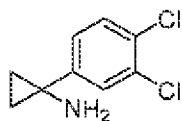
К перемешиваемой суспензии N-[1-бензил-4-(2,5-дифторфенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (260 мг, 0,494 ммоль) в ДХЭ (1,5094 мл) под азотом добавляют 1-хлорэтилхлорформиат (95%, 112 мкл, 0,988 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (1,5094 мл) и смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученное не

совсем белое твердое вещество растирают в смеси дихлорметана и метанола (95:5, 10 мл) в течение 1 ч, затем полученный белый порошок фильтруют и дважды промывают ДХМ и сушат под вакуумом при 45°C в течение приблизительно 72 ч. Белый порошок растирают с диэтиловым эфиром (4 мл), затем добавляют 2 М HCl (2,0 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение ночи, фильтруют и сушат под вакуумом при 45°C в течение ночи с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (88 мг, 95,84% чистота, 36,6% выход, $t_r=1,23$ мин). ЖХМС (Способ С): m/z найдено 437 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,86 (шс, 2H), 8,60 (с, 1H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,13 (ддд, $J=9,8, 6,4, 3,2$ Гц, 1H), 6,95 (ддт, $J=8,9, 7,3, 3,5$ Гц, 1H), 6,55 (ддд, $J=11,7, 9,0, 4,8$ Гц, 1H), 3,23 (шд, $J=6,6$ Гц, 4H), 2,67 (шд, $J=12,7$ Гц, 2H), 2,02-2,15 (м, 2H).

Пример 53: N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (89)

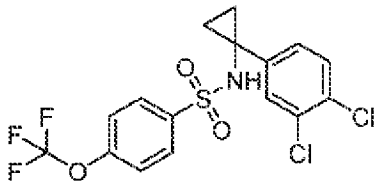


Стадия 1: Синтез 1-(3,4-дихлорфенил)циклопропан-1-амина



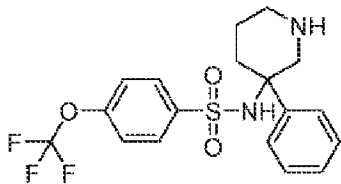
В сухой трехгорлой круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 3,4-дихлорбензонитрила (98%, 200 мг, 1,14 ммоль) в диэтиловом эфире (12 мл) при -70°C под аргоном добавляют $Ti(O-iPr)_4$ (371 мкл, 1,25 ммоль) и 3 М бромид этилмагния (0,76 мл, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -70°C в течение 10 мин и затем оставляют нагреваться до кт и перемешивают при кт в течение 1 ч. $BF_3 \cdot OEt$ (281 мкл, 2,28 ммоль) затем добавляют к смеси и перемешивают в течение 1 ч при кт. Реакционную смесь подкисляют 1М водным раствором HCl (3,5 мл) и добавляют Et_2O (10 мл). 10% водный раствор NaOH (11 мл) добавляют к полученному для осветления фаз, и водную фазу экстрагируют Et_2O . Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0,2% до 5%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (48,8 мг, 85% чистота, 18% выход, $t_r=0,53$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 202,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ч/млн): 7,61 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 2,45 (с, 2H), 1,01 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 0,95 (д, $J=8,2$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (89)

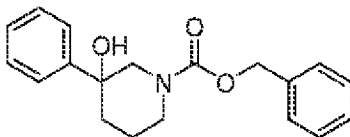


В герметично закрытой пробирке, 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (97%, 38 мкл, 0,217 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанамина (85%, 47 мг, 0,196 ммоль) и Et_3N (82 мкл, 0,588 ммоль) в ДХМ (2 мл). Раствор перемешивают при кт в течение 18 ч. Дополнительный Et_3N (27 мкл, 0,196 ммоль) и 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (97%, 17 мкл, 0,0980 ммоль) добавляют при кт и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. Добавляют воду (5 мл) и водный слой экстрагируют ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в гептане от 5% до 40% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (37,6 мг, 99,31% чистота, 45% выход, $t_r=2,74$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 424,1 [М-Н]⁺; ¹Н-ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,71-9,29 (м, 1Н), 7,60-7,71 (м, 2Н), 7,32-7,41 (м, 2Н), 7,30 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,26-7,28 (м, 1Н), 7,07 (дд, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1Н), 1,05-1,23 (м, 4Н).

Пример 54: N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (90)



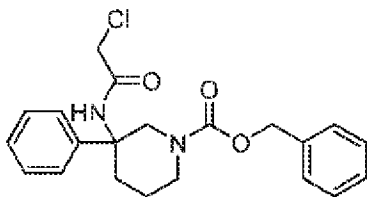
Стадия 1: Синтез бензил 3-гидрокси-3-фенилпиперидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору 3 М бромида фенилмагния в Et_2O (1,7 мл, 5,10 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) при 3°C под азотом добавляют по каплям раствор бензил 3-оксопиперидин-1-карбоксилата (98%, 0,83 мл, 4,20 ммоль) в безводном ТГФ (5,5 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают при этой температуре в течение ночи. В реакционную смесь выливают насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) и добавляют EtOAc (10 мл). Слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (1,38 г) берут в ДХМ (0,7 мл, 5 об.) и обрабатывают ультразвуком.

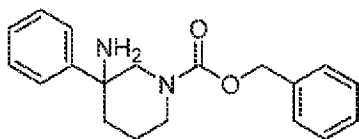
Полученный гомогенный раствор добавляют порциями в 27 мл пентана (20 об.) и смесь растирают. Гетерогенную смесь перемешивают 1 ч после наблюдения осаждения. Твердое вещество затем фильтруют и промывают пентаном, сушат под вакуумом в печи при 45°C с получением ожидаемого соединения в виде желтого твердого вещества (961 мг, 90% чистота, 66% выход, $t_f=0,89$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 312,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,56-7,49 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 7H), 7,28-7,18 (м, 1H), 5,08 (д, $J=12,4$ Гц, 3H), 3,96 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,74 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=33,2, 15,0$ Гц, 1H), 3,11-2,82 (м, 1H), 2,05-1,82 (м, 2H), 1,72 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,46 (д, $J=12,3$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-фенил-пиперидин-1-карбоксилата



Круглодонную колбу загружают бензил 3-гидрокси-3-фенил-пиперидин-1-карбоксилатом (90%, 961 мг, 2,78 ммоль) в ДХМ (4,8 мл) и 2-хлорацетонитрилом (5,3 мл, 83,3 ммоль) при 0°C. Трифторуксусную кислоту (5,3 мл, 69,4 ммоль) добавляют по каплям в течение 1 ч и реакцию перемешивают при 0°C в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в лед и гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (рН=9). Водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,063 г, 50% чистота, 50% выход, $t_f=0,91$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 387,2 мин $[M+H]^+$. Неочищенный продукт используют без дальнейшей очистки.

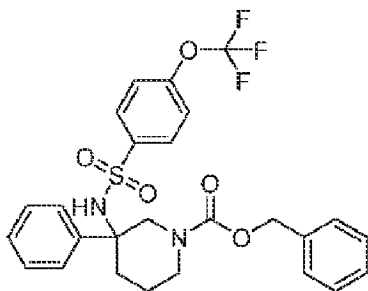
Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-фенил-пиперидин-1-карбоксилата



Круглодонную колбу загружают бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-фенил-пиперидин-1-карбоксилатом (50%, 1,06 г, 1,37 ммоль) в смеси EtOH (12,5 мл) и AcOH (2,5 мл) (соотношение 5:1) и добавляют тиомочевину (0,14 г, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают при кт в течение 2 дней, затем нагревают при 80°C в течение 5 ч и охлаждают до кт. Смесь разбавляют в ДХМ и насыщенный водный раствор Na_2CO_3 добавляют до достижения рН=9. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Полученную камедь солублизируют в Et₂O и добавляют 2 М HCl в Et₂O (6,9 мл, 13,7

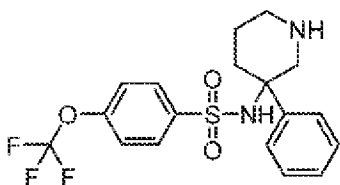
ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение ночи. Выпавший осадок фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 45°C в течение 2 ч. Минимальное количество метанола добавляют к твердому веществу. Полученный гомогенный раствор добавляют к большому объему Et₂O и смесь перемешивают при кт 4 ч. Выпавший осадок фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 45°C в течение ночи с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (372 мг, 98% чистота, 77% выход, t_r=0,60 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 311,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,60 (с, 3H), 7,61 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,47-7,30 (м, 8H), 5,12 (с, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,85 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,38 (тд, J=8,3, 4,0 Гц, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H), 2,13 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,81 (с, 1H), 1,47 (с, 1H).

Стадия **4:** **Синтез** **бензил** **3-фенил-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата**



Герметично закрытую пробирку загружают гидрохлоридом бензил 3-амино-3-фенил-пиперидин-1-карбоксилата (98%, 150 мг, 0,424 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амином (10 мг, 0,0848 ммоль) и триэтиламино (236 мкл, 1,70 ммоль) в ДХМ (4 мл). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (86 мкл, 0,509 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Слои разделяют. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0% до 2%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Желаемые фракции объединяют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, 97% чистота, 66% выход, t_r=1,05 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 557,3 [M+Na]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,25 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 7H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,10 (с, 2H), 6,98 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 5,13 (д, J=45,2 Гц, 2H), 4,49 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,58 (д, J=53,0 Гц, 2H), 3,22 (с, 1H), 2,22 (с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,64 (с, 1H), 1,14 (с, 1H).

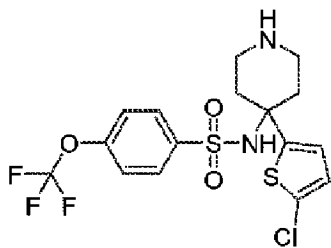
Стадия **5:** **Синтез** **N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (90)**



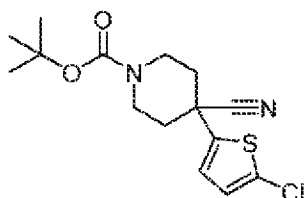
В четырехгорлой круглодонной колбе, оборудованной механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, перемешивают суспензию бензил 3-фенил-3-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилата (97%, 150 мг, 0,272 ммоль) в сухом АЦН (4 мл) при кт под азотом. Йод(триметил)силан (119 мкл, 0,838 ммоль) добавляют в течение 3 мин, смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч и концентрируют. 2 М НСl в Et₂O (777 мкл, 1,55 ммоль), затем Et₂O (2 мл) добавляют к остатку и суспензию перемешивают при кт в течение 2,5 ч. MeOH (124 мкл) добавляют и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение ночи. Остаток растворяют в MeOH (2 мл), затем 7N NH₃ в MeOH (124 мкл) добавляют к перемешиваемому раствору (превращается из прозрачного желтого в бесцветный раствор). Полученный раствор перемешивают при кт в течение 2 ч и концентрируют. Остаток добавляют к перемешиваемой смеси воды (3 мл), ДХМ (1,5 мл) и MeOH (51 мкл). Затем добавляют насыщенный водный Na₂CO₃ (4 мл) до достижения рН=8-9. Смесь перемешивают при кт в течение ночи и слои разделяют. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат с применением фазового разделителя и концентрируют под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (78 мг, 100% чистота, 72% выход, t_r=0,64 мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 401,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,90 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,21 (дкв, J=7,8, 1,1 Гц, 2H), 7,15-7,05 (м, 2H), 7,03-6,91 (м, 3H), 3,18 (дд, J=13,2, 2,3 Гц, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,73 (д, J=13,2 Гц, 1H), 2,47 (д, J=21,4 Гц, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,89 (ддд, J=13,5, 11,0, 3,7 Гц, 1H), 1,74-1,60 (м, 1H), 1,35 (дд, J=11,2, 6,7 Гц, 1H).

В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору N-(3-фенил-3-пиперидил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (78 мг, 0,195 ммоль) в Et₂O (2 мл) при кт добавляют 2 М НСl в Et₂O (974 мкл, 1,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение ночи. Суспензию фильтруют, промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 45°C в течение ночи с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, 99,29% чистота, 94% выход, t_r=1,21 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 401,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц): δ (ч/млн) 9,50 (шс, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,29 (шс, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,97-7,03 (м, 3H), 6,92-6,96 (м, 2H), 4,07 (шд, J=12,5 Гц, 1H), 3,38 (шд, J=12,8 Гц, 1H), 3,24 (шд, J=12,0 Гц, 1H), 2,90-2,96 (м, 1H), 2,44 (шд, J=11,2 Гц, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 1,71-1,80 (м, 2H).

Пример 55: N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (91)

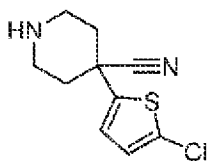


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(5-хлор-2-тиенил)-4-циано-пиперидин-1-карбоксилата



Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-циано-4-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (370 мг, 1,27 ммоль) в безводном ДМФ (7,3 мл) в атмосфере аргона. Раствор N-хлорсукцинимид (203 мг, 1,52 ммоль) в безводном ДМФ (2,5 мл) добавляют по каплям при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение 3 дней. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 мл), добавляют воду (2 мл) и дихлорметан (5 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 0% до 20% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (360 мг, 99% чистота, 86% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ D); ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,18-7,09 (м, 2H), 4,09-3,99 (м, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,28 (дкв, $J=13,5$, 2,8 Гц, 2H), 1,90 (ддд, $J=13,5$, 12,0, 4,3 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H).

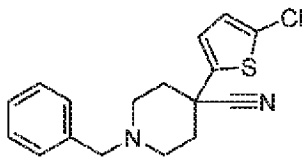
Стадия 2: Синтез 4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбонитрила



Герметично закрытую пробирку под азотом последовательно загружают трет-бутил 4-(5-хлор-2-тиенил)-4-циано-пиперидин-1-карбоксилатом (355 мг, 1,09 ммоль) и 2 М HCl в Et₂O (4,3 мл, 8,69 ммоль) в Et₂O (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Дополнительный 4 М HCl в 1,4-диоксане (4,1 мл, 16,3 ммоль) добавляют при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Суспензию фильтруют, промывают Et₂O (10 мл) и сушат под вакуумом при 50°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (254 мг, 100% чистота, 89% выход, $t_r=0,49$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 227,2 [M+H]⁺; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 ,

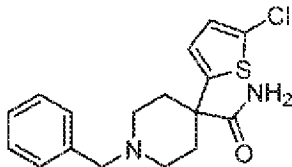
400 МГц): δ (ч/млн) 9,19 (с, 2H), 7,18 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,44 (дт, $J=13,8, 3,7$ Гц, 2H), 3,08 (ддд, $J=13,5, 12,2, 2,9$ Гц, 2H), 2,60-2,51 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=14,2, 12,2, 4,0$ Гц, 2H).

Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбонитрила



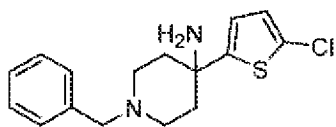
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбонитрила (254 мг, 0,965 ммоль) в ДМФ (2,3 мл) при комнатной температуре добавляют бензилбромид (138 мкл, 1,16 ммоль) и Et_3N (404 мкл, 2,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл) и добавляют воду (10 мл) и дихлорметан (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетат в циклогексане от 0% до 20% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (285 мг, 100% чистота, 93% выход, $t_r=0,61$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 317,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,39-7,22 (м, 5H), 7,12 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,89 (дт, $J=13,1, 3,4$ Гц, 2H), 2,35-2,20 (м, 4H), 2,04-1,92 (м, 2H).

Стадия 4: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбоксамид



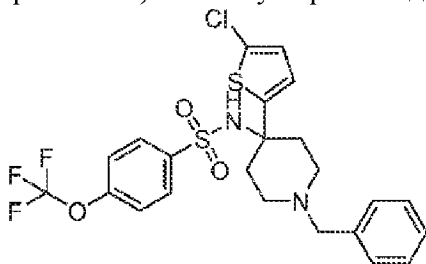
В круглодонной колбе при 0°C , смесь 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбонитрила (270 мг, 0,852 ммоль) в H_2SO_4 (3,6097 мл) и воде (0,9024 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 0°C и подщелачивают водным 30% NaOH до достижения $\text{pH}=11$. Добавляют воду и ДХМ, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде розовой камеди (152 мг, 75% чистота, 40% выход, $t_r=0,54$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 335,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,35-7,20 (м, 5H), 6,97 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,52 (с, 2H), 2,41-2,14 (м, 4H), 1,87 (д, $J=12,2$ Гц, 2H). Партию используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 5: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-амин



В герметично закрытой пробирке, 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-карбоксамид (75%, 150 мг, 0,336 ммоль) загружают и растворяют в АЦН (1 мл) и воде (1 мл). [Бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 154 мг, 0,343 ммоль) затем загружают в реакционный сосуд, и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и водный слой дважды экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении, затем добавляют Et₂O (4 мл) и 2 М HCl в Et₂O (0,93 мл, 1,86 ммоль). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, фильтруют и промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 50°C в течение 20 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (145 мг, 30% чистота, 38% выход, t_r=0,44 мин). ЖХМС (Способ E): m/z 307,3 [M+H]⁺.

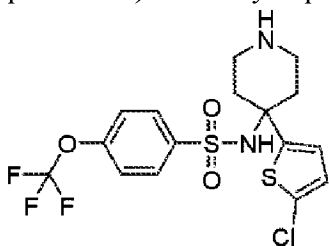
Стадия 6: Синтез N-[1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



Герметично закрытую пробирку загружают гидрохлоридом 1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)пиперидин-4-амина (30%, 137 мг, 0,120 ммоль), триэтиламино (100 мкл, 0,718 ммоль) и ДМАП (7,3 мг, 0,0599 ммоль) в ДХМ (2 мл). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (61 мкл, 0,359 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (4 мл). Добавляют воду (10 мл) и дихлорметан (10 мл). Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанол в дихлорметане от 0% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка (38 мг, 100% чистота, 60% выход, t_r=0,74 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 531,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,17 (с, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,39-7,20 (м, 7H), 6,65 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,42 (с, 5H), 2,27 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,98 (с, 2H).

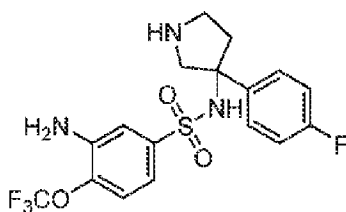
Стадия 7: Синтез N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида (91)

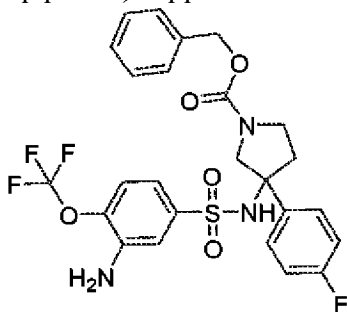


К перемешиваемому раствору 1-хлорэтилхлорформиата (99%, 23 мкл, 0,215 ммоль) в ДХЭ (1,8 мл) под азотом добавляют N-[1-бензил-4-(5-хлор-2-тиенил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (38 мг, 0,0716 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (1,8 мл) и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирают в дихлорметане, фильтруют, промывают дихлорметаном и сушат под вакуумом. Полученный осадок очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента аммиаковый метанол в дихлорметане от 2% до 15%. Остаток растирают в 2 М HCl в Et₂O (358 мкл, 0,716 ммоль) в течение 16 ч, фильтруют и промывают Et₂O и сушат под вакуумом при 50°C в течение 3 дней с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (15,7 мг, 99,2% чистота, 46% выход, t_r=1,4 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 441,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 2,14 (ддд, J=14,37, 10,33, 4,16 Гц, 2H) 2,50-2,53 (м, 2H) 3,12-3,23 (м, 4H) 6,61 (д, J=3,91 Гц, 1H) 6,70 (д, J=3,91 Гц, 1H) 7,35 (д, J=8,01 Гц, 2H) 7,57 (д, J=7,88 Гц, 2H) 8,55 (шс, 1H) 8,83 (шс, 2H).

Пример 56: 3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (92)

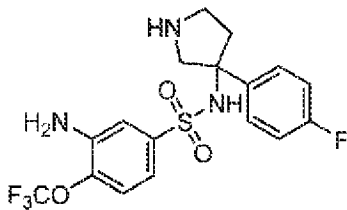


Стадия 1: Синтез бензил 3-[[3-амино-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата



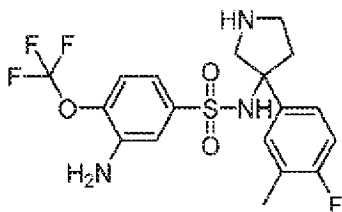
В герметично закрытой пробирке, суспензию железа (50 мг, 0,895 ммоль) и NH_4Cl (12 мг, 0,228 ммоль) в EtOH (1,1 мл) и воде (360 мкл) перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Добавляют бензил 3-(4-фторфенил)-3-[[3-нитро-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилат (95 мг, 0,163 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь оставляют охлаждаться до кт и фильтруют через слой дикалита. Слой промывают ДХМ, и фильтрат разбавляют водой и ДХМ. Водный слой экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (83 мг, 99% чистота, 91% выход, $t_r=0,95$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,40 (с, 1H), 7,45-7,24 (м, 5H), 7,18-7,03 (м, 2H), 6,95 (ддд, $J=8,5, 3,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,89-6,69 (м, 3H), 6,51 (ддд, $J=8,5, 3,5, 2,3$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=2,9$ Гц, 2H), 5,17-4,98 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=16,9, 11,2$ Гц, 1H), 3,65-3,34 (м, 3H), 2,78-2,59 (м, 1H), 2,17 (ддт, $J=17,6, 12,5, 8,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез 3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**92**)

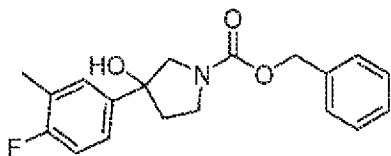


В герметично закрытой пробирке под азотом, йод(триметил)силан (63 мкл, 0,445 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси бензил 3-[[3-амино-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]-3-(4-фторфенил)пирролидин-1-карбоксилата (99%, 83 мг, 0,148 ммоль) в сухом ацетонитриле (2 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1,5 ч, затем перемешивают при 0°C . Добавляют MeOH (72 мкл, 1,78 ммоль) и суспензию перемешивают при 0°C в течение 1 ч и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ($\text{MeOH}+2\% \text{NH}_4\text{OH}$) в ДХМ от 1% до 16%. Желаемые фракции концентрируют и растворяют в MeOH . Добавляют по каплям HCl 2N в Et_2O , и смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Суспензию фильтруют, остаток промывают Et_2O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (16,8 мг, 99,4% чистота, 24% выход, $t_r=1,03$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 420,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,59-9,18 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=8,5, 5,3$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 5,97-5,13 (м, 2H), 4,08 (шдд, $J=11,8, 5,9$ Гц, 1H), 3,36-3,31 (м, 3H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,13 (дт, $J=13,2, 9,8$ Гц, 1H).

Пример 57: 3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**93**)

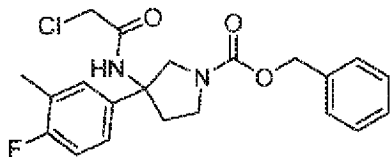


Стадия 1: Синтез бензил 3-(4-фтор-3-метил-фенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата



В трехгорлой круглодонной колбе, оборудованной термометром, капельной воронкой и конденсатором с обратным холодильником, под азотом, суспензию магния (266 мг, 10,9 ммоль) и кристалла I_2 в сухом ТГФ (8,4 мл) перемешивают при кт. Капельную воронку загружают раствором 4-бром-1-фтор-2-метилбензола (970 мкл, 7,63 ммоль) в сухом ТГФ (3,6 мл) и несколько капель добавляют к реакционной смеси. Оранжевую суспензию перемешивают при 65°C до обесцвечивания, и остаток раствора добавляют по каплям. Смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч и охлаждают до 0°C . При 0°C , раствор бензил 3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1200 мг, 5,47 ммоль) в сухом ТГФ (3,6 мл) добавляют по каплям и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Насыщенный водный NH_4Cl добавляют по каплям, затем EtOAc . Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч для растворения оставшегося Mg , и водный слой экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1322 мг, 65% чистота, 48% выход, $t_r=0,91$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 330,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,46-7,27 (м, 7H), 7,09 (ддд, $J=9,8, 8,6, 3,8$ Гц, 1H), 5,45 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,16-5,04 (м, 2H), 3,65-3,41 (м, 4H), 2,24 (т, $J=2,5$ Гц, 4H), 2,03 (дт, $J=12,9, 6,7$ Гц, 1H).

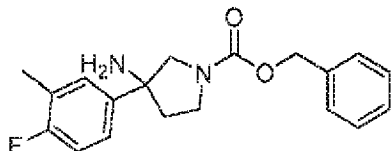
Стадия 2: Синтез бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, при 0°C , 2,2,2-трифторуксусную кислоту (7,8 мл, 0,102 моль) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору бензил 3-(4-фтор-3-метил-фенил)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (1343 мг, 4,08 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (7,7 мл, 0,122 моль) в ДХМ (7,2016 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 6 ч и выливают в лед. Насыщенным водным Na_2CO_3 добавляют до $\text{pH}=9$ и смесь

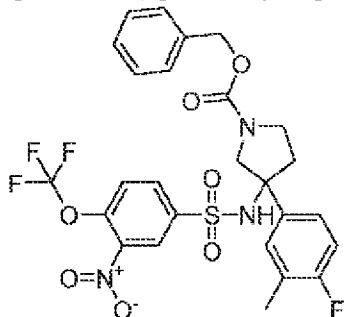
дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением смеси указанного в заголовке соединения в виде масла (1,4 г, 50% чистота, 43% выход, $t_r=0,91$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 405,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,76 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,50-7,23 (м, 10H), 7,23-7,00 (м, 2H), 5,23-4,98 (м, 4H), 4,50 (д, $J=20,7$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=23,7$ Гц, 1H), 4,12-3,92 (м, 2H), 3,65 (дд, $J=25,9, 11,3$ Гц, 1H), 3,45 (ддд, $J=17,2, 8,9, 5,6$ Гц, 2H), 2,70-2,52 (м, 1H), 2,39-2,13 (м, 4H).

Стадия 3: Синтез бензил 3-амино-3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, тиомочевину (171 мг, 2,25 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 3-[(2-хлорацетил)амино]-3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-1-карбоксилата (50%, 1,40 г, 1,73 ммоль) в EtOH (12,5 мл) и AcOH (2,5 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч и выливают в воду. Насыщенный водный Na_2CO_3 добавляют до pH=9 и смесь три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают водой, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в Et₂O+MeOH и добавляют 2 М HCl в Et₂O (8,6 мл, 17,3 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч и фильтруют и сушат *in vacuo* с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (478 мг, 95% чистота, 76% выход, $t_r=0,62$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 329,2 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,71 (с, 3H), 7,52 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 6H), 7,24 (тд, $J=9,1, 5,9$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 4,09 (дд, $J=11,9, 6,8$ Гц, 1H), 3,82-3,49 (м, 3H), 2,59 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,27 (т, $J=2,5$ Гц, 3H).

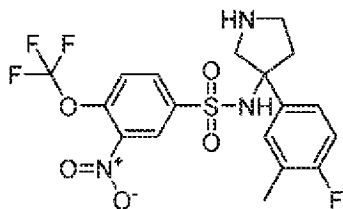
Стадия 4: Синтез бензил 3-(4-фтор-3-метил-фенил)-3-[[3-нитро-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор гидрохлорида бензил 3-амино-3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-1-карбоксилата (478 мг, 1,31 ммоль), триэтиламина (913 мкл, 6,55 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (32 мг, 0,262 ммоль) в сухом ДХМ (11 мл) перемешивают при кт. Затем, 3-нитро-4-(трифторметокси)бензол-1-

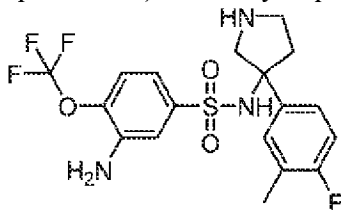
сульфонилхлорид (400 мг, 1,31 ммоль) добавляют по каплям и смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют ДХМ и полунасыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 20% до 70% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. (170 мг, >90% чистота, 21% выход, t_r=1,04 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 598,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,84 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,82-7,62 (м, 2H), 7,47-7,25 (м, 5H), 7,04-6,82 (м, 2H), 6,71 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (д, J=2,3 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=17,4, 11,2 Гц, 1H), 3,51 (ддд, J=36,2, 19,1, 10,2 Гц, 3H), 2,78 (с, 1H), 2,29-2,08 (м, 1H), 1,99 (дд, J=4,5, 1,8 Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез N-[3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-3-ил]-3-нитро-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



В герметично закрытой пробирке под азотом, йод(триметил)силан (121 мкл, 0,853 ммоль) добавляют к перемешиваемой смеси бензил 3-(4-фтор-3-метил-фенил)-3-[[3-нитро-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пирролидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,284 ммоль) в сухом ацетонитриле (3,4 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH+2% NH₄OH) в ДХМ от 1% до 10% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (24 мг, 76% чистота, 13% выход, t_r=0,67 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 464,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,95-7,62 (м, 2H), 7,48-7,17 (м, 1H), 7,12-6,82 (м, 2H), 6,80-6,60 (м, 1H), 3,72-3,41 (м, 1H), 3,11 (дт, J=10,5, 7,9 Гц, 1H), 2,98-2,78 (м, 2H), 2,60 (ддд, J=11,8, 7,8, 3,6 Гц, 1H), 2,08-1,87 (м, 3H).

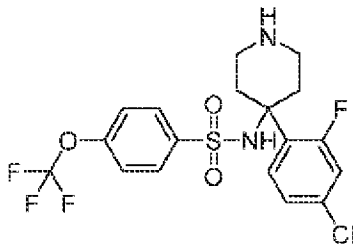
Стадия 6: Синтез 3-амино-N-[3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-3-ил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**93**)



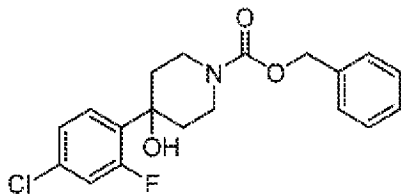
В герметично закрытой пробирке, суспензию железа (16 мг, 0,285 ммоль) и NH₄Cl (3,9 мг, 0,0725 ммоль) в EtOH (350 мкл) и воде (115 мкл) перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Добавляют раствор N-[3-(4-фтор-3-метил-фенил)пирролидин-3-ил]-3-нитро-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида (24 мг, 0,0518 ммоль) в EtOH (350 мкл) и смесь перемешивают при 80°C в течение 45 мин. Смесь оставляют охлаждаться до кт и фильтруют через слой дикалита. Слой промывают EtOH и ДХМ, фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ и воде, и водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 20%. Желаемые фракции концентрируют и Et₂O добавляют к остатку. 2 N HCl в Et₂O добавляют к остатку и суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч и фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (5 мг, 95,5% чистота, 19% выход, t_r=1,22 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 434,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ (ч/млн) 8,87-9,25 (м, 2H), 7,59-7,84 (м, 2H), 7,36 (шд, J=8,3 Гц, 2H), 7,00-7,27 (м, 4H), 3,12-3,55 (м, 4H), 2,51-2,80 (м, 2H), 1,72-2,25 (м, 2H).

Пример 58: N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (94)



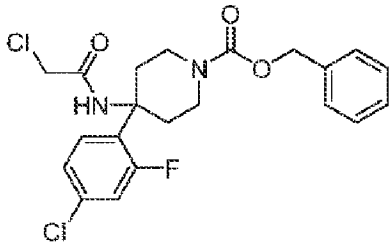
Стадия 1: Синтез бензил 4-(4-хлор-2-фтор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе под азотом, раствор гидрохлорида 4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ола (500 мг, 1,88 ммоль) и триэтиламина (1,0 мл, 7,51 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивают при 0°C. Бензилхлорформиат (265 мкл, 1,88 ммоль) добавляют по каплям, и смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляют полунасыщенным NaHCO₃ и ДХМ. Водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 0,4% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (150 мг, 98% чистота, 21% выход, t_r=1,7 мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 364,4 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,65 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 7H), 5,50 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,26 (д, J=23,4 Гц, 2H), 2,03 (тд, J=13,1, 4,8 Гц, 2H), 1,59 (д,

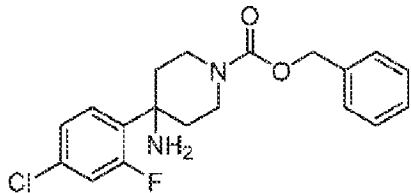
$J=13,3$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез бензил 4-[(2-хлорацетил)амино]-4-(4-хлор-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата



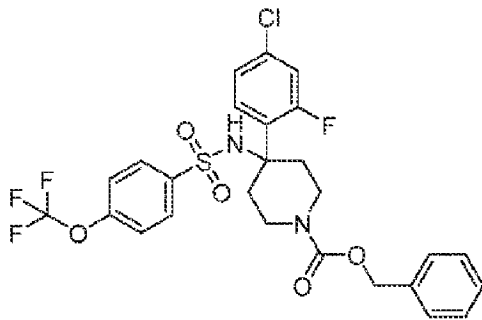
В герметично закрытой пробирке под азотом, при 0°C , добавляют ТФК (789 мкл, 10,3 ммоль) к перемешиваемому раствору бензил 4-(4-хлор-2-фтор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,412 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (783 мкл, 12,4 ммоль) в сухом ДХМ (730 мкл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 7 ч затем при кт в течение 16 ч. Смесь выливают в лед и добавляют насыщенный водный Na_2CO_3 до $\text{pH}=10$. Смесь дважды экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (175 мг, 80% чистота, 77% выход, $t_r=0,95$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 439,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,58 (с, 1H), 7,46-7,29 (м, 7H), 7,24 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,92 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,45 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 1,88 (тд, $J=13,0, 4,4$ Гц, 2H).

Стадия 3: Синтез бензил 4-амино-4-(4-хлор-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата



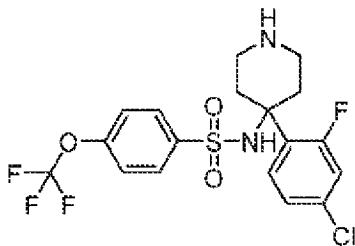
В герметично закрытой пробирке, раствор бензил 4-[(2-хлорацетил)амино]-4-(4-хлор-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата (175 мг, 0,398 ммоль) в EtOH (2,6 мл) и AcOH (530 мкл) перемешивают при кт. Добавляют тиомочевину (39 мг, 0,518 ммоль), смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч и выливают на лед. Насыщенный водный Na_2CO_3 добавляют до $\text{pH}=9$ и смесь дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (120 мг, 90% чистота, 83% выход, $t_r=0,65$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 363,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 7,63 (дд, $J=9,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,44-7,19 (м, 7H), 5,10 (с, 2H), 3,82 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,47-2,06 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,58 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,30-1,13 (м, 1H).

Стадия 4: Синтез бензил 4-(4-хлор-2-фтор-фенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор бензил 4-амино-4-(4-хлор-2-фтор-фенил)пиперидин-1-карбоксилата (115 мг, 0,317 ммоль), триэтиламина (221 мкл, 1,58 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (7,7 мг, 0,0634 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) перемешивают при кт. 4-(Трифторметокси)бензолсульфонил хлорид (98%, 84 мг, 0,317 ммоль) добавляют по каплям и смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют ДХМ и полунасыщенным NaHCO₃. Водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 20% до 70% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, 99% чистота, 31% выход, t_r=1,08 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 609,3 [M+Na]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,84 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,82-7,62 (м, 2H), 7,47-7,25 (м, 5H), 7,04-6,82 (м, 2H), 6,71 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (д, J=2,3 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=17,4, 11,2 Гц, 1H), 3,51 (ддд, J=36,2, 19,1, 10,2 Гц, 3H), 2,78 (с, 1H), 2,29-2,08 (м, 1H), 1,99 (дд, J=4,5, 1,8 Гц, 3H).

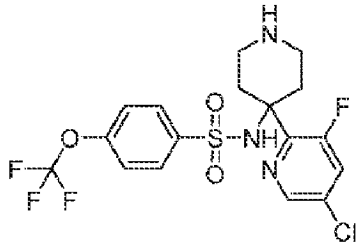
Стадия 5: Синтез N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**94**)



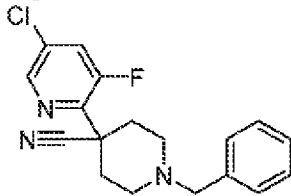
Йод(триметил)силан (44 мкл, 0,307 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 4-(4-хлор-2-фтор-фенил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонамино]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,102 ммоль) под азотом. Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в АЦН и концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ/MeOH 9/1 и полунасыщенном водном Na₂CO₃. Органический слой дважды промывают полунасыщенным водным NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Et₂O добавляют к остатку, затем 2 N HCl в Et₂O. Суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч и фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 16 ч с получением

гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (31 мг, 96,5% чистота, 59% выход, $t_r=1,45$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 453,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (шс, 2H), 8,61 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,27 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,15 (дд, $J=8,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,61 (дд, $J=12,0, 2,2$ Гц, 1H), 3,28-3,16 (м, 4H), 2,74-2,62 (м, 2H), 2,15-1,96 (м, 2H).

Пример 59: N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (95)

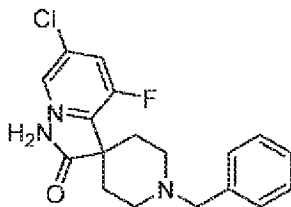


Стадия 1: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрила



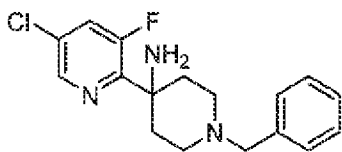
В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 1-бензилпиперидин-4-карбонитрила (300 мг, 1,50 ммоль) в безводном толуоле (14,979 мл) при кт под азотом добавляют 2-бром-5-хлор-3-фторпиридин (98%, 322 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и 1 М натрий 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан-2-ид (NaHMDS) (3,0 мл, 3,00 ммоль) добавляют по каплям. Раствор перемешивают при 0°C в течение одного часа, затем гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl до достижения $pH=7$ и добавляют ДХМ. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 6%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (222 мг, 96% чистота, 43% выход, $t_r=0,57$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 330,3 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,58 (дд, $J=2,1, 0,9$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=11,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=4,9$ Гц, 4H), 7,30-7,22 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,36 (тд, $J=11,9, 2,9$ Гц, 2H), 2,25-2,10 (м, 4H).

Стадия 2: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамид



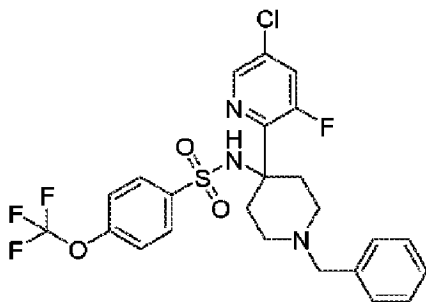
В круглодонной колбе, смесь 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбонитрила (282 мг, 0,855 ммоль) в H_2SO_4 (3,425 мл) и воде (0,8563 мл) перемешивают при 65°C в течение 3,5 ч. Смесь выливают в лед-воду и подщелачивают водным 30% NaOH (примерно 10 мл) до достижения $\text{pH}=10$ (выпадение осадка). Добавляют воду и ДХМ, и водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (247 мг, 95% чистота, 79% выход, $t_r=0,50$). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 348,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,51 (дд, $J=2,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=11,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 5H), 6,98 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,52 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,48 (с, 1H), 2,29 (дд, $J=11,3, 5,7$ Гц, 2H), 2,20 (т, $J=5,5$ Гц, 4H).

Стадия 3: Синтез 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-амина



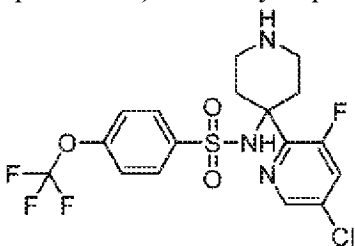
В круглодонной колбе, раствор 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-карбоксамиды (247 мг, 0,710 ммоль) в ацетонитриле (1,6423 мл) и воде (1,6423 мл) перемешивают при кт. Добавляют [бис(трифторацетокси)йод]бензол (96%, 324 мг, 0,724 ммоль) и смесь перемешивают при кт в течение ночи, затем АЦН выпаривают. Добавляют водный 1 N HCl и смесь дважды промывают ДХМ. Насыщенный водный Na_2CO_3 добавляют к водному слою до $\text{pH}=10$. Водный слой три раза экстрагируют ДХМ, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (205 мг, 91% чистота, 82% выход, $t_r=0,42$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 320,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,47-8,42 (м, 1H), 7,98 (дд, $J=11,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,23 (ддд, $J=8,6, 5,6, 2,5$ Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,56 (тд, $J=10,8, 2,9$ Гц, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 2,16 (ддд, $J=13,8, 10,3, 3,9$ Гц, 2H), 1,99 (д, $J=34,5$ Гц, 2H), 1,67 (дт, $J=13,1, 3,2$ Гц, 2H).

Стадия 4: Синтез N-[1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида



В герметично закрытой пробирке, к перемешиваемому раствору 1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)пиперидин-4-амина (200 мг, 0,625 ммоль) в ДХМ (4,1693 мл) последовательно добавляют триэтиламин (0,26 мл, 1,88 ммоль) и ДМАП (7,6 мг, 0,0625 ммоль). 4-(Трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (0,13 мл, 0,754 ммоль) затем добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят полунасыщенным водным раствором Na₂CO₃. Слои разделяют. Водный слой экстрагируют один раз ДХМ. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый разделитель и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH в ДХМ от 2% до 10% с получением ожидаемого соединения в виде не совсем белого порошка (250 мг, 98% чистота, 72% выход, t_r=0,71 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 544,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО, 500 МГц): δ (ч/млн) 8,37 (с, 1H), 8,34-8,28 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,46 (дд, J=11,4, 2,1 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,27-7,20 (м, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,36 (д, J=46,7 Гц, 6H), 2,10 (с, 2H).

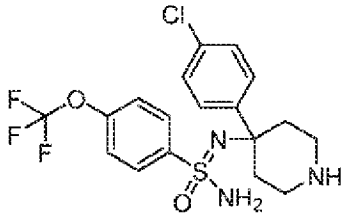
Стадия 5: Синтез N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**95**)



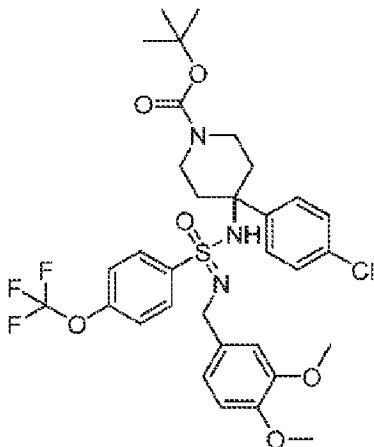
К перемешиваемому раствору N-[1-бензил-4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-4-пиперидил]-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (250 мг, 0,460 ммоль) в ДХЭ (5,7449 мл) под азотом добавляют 1-хлорэтилхлорформиат (99%, 100 мкл, 0,919 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (5,7449 мл) и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Твердое вещество дважды промывают минимальным количеством MeOH. Фильтрат и твердое вещество объединяют, концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в дихлорметане от 2% до 15%. Остаток растирают в 2 M HCl в Et₂O (2,3 мл, 4,60 ммоль) в течение 4 ч, фильтруют и

промывают диэтиловым эфиром и сушат под вакуумом при 40°C в течение 20 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (135 мг, 98,77% чистота, 60% выход, $t_r=1,3$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 454,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,80 (шс, 2H), 8,76 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,42-7,52 (м, 3H), 7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,16 (шс, 4H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,17-2,33 (м, 2H).

Пример 60: N'-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид (96)



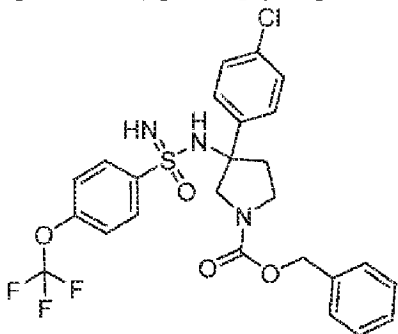
Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-4-(трифторметокси)бензолсульфинамида (250 мг, 0,666 ммоль) в тетрахлорметане (2,5 мл, 26,0 ммоль) при 0°C под азотом добавляют трет-бутилгипохлорит (0,11 мл, 0,932 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч в темноте. Раствор концентрируют при пониженном давлении при 20°C. Остаток растворяют в безводном ТГФ (2,0833 мл) под азотом и последовательно добавляют трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилат (228 мг, 0,733 ммоль), ДИПЭА (349 мкл, 2,00 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (99%, 8,2 мг, 0,0666 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до кт, гасят водой (20 мл) и добавляют EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH₃) в ДХМ от 0,4% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (235 мг, 89% чистота, 46% выход, $t_r=1,12$ мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 684,5 $[M+H]^+$; 1H -

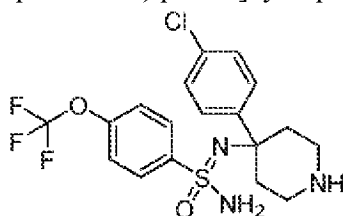
ЯМР (ДМСО, 400 МГц): δ (ч/млн) 7,81 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,60-7,32 (м, 5H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,75 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,74-3,68 (м, 6H), 3,64 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,22 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 1,80-1,65 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 2: Синтез бензил 3-(4-хлорфенил)-3-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пирролидин-1-карбоксилата



В круглодонной колбе, к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[N-[(3,4-диметоксифенил)метил]-S-[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (278 мг, 0,407 ммоль) в смеси ацетонитрила (5,2899 мл) и воды (2,645 мл) при 0°C под азотом добавляют $(\text{NH}_4)_2 \text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (542 мг, 0,988 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой. Водный слой три раза экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента MeOH (0,7 N NH_3) в ДХМ от 0% до 6%. Желаемые фракции объединяют и концентрируют. Полученное желтое липкое твердое вещество обрабатывают ультразвуком в диэтиловом эфире и фильтруют с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (124 мг, 99% чистота, 40% выход, $t_r=0,96$ мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 534,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,09-6,35 (м, 9H), 4,59 (с, 1H), 3,70 (д, $J=39,0$ Гц, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,64 (д, $J=24,5$ Гц, 1H), 2,21 (с, 1H), 1,60 (д, $J=93,6$ Гц, 2H), 1,40 (с, 9H).

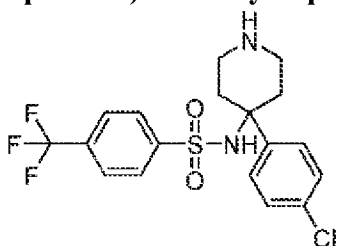
Стадия 3: Синтез 4-(4-хлорфенил)-N-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]пиперидин-4-амин] (96)



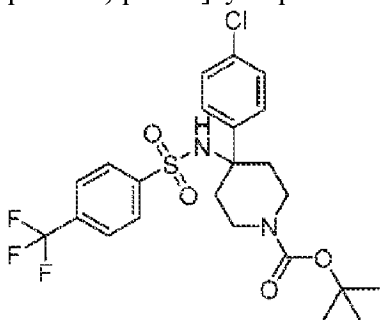
К перемешиваемой суспензии трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[[4-(трифторметокси)фенил]сульфонимидоил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (99%, 88 мг, 0,163 ммоль) в Et_2O (1,6315 мл) при кт под азотом добавляют 4 M HCl в 1,4-диоксане (0,41 мл, 1,63 ммоль). Полученный раствор перемешивают при кт в течение 3 часов, затем

добавляют дополнительный 4 М НСl в 1,4-диоксане (0,41 мл, 1,63 ммоль) и полученный бесцветный раствор перемешивают в течение ночи при кт. Полученную белую суспензию фильтруют, промывают диэтиловым эфиром и сушат при 40°C под вакуумом в течение 2 дней и 1 дня при 55°C с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (50,6 мг, 100% чистота, 70% выход, $t_r=1,32$ мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 434 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,87-9,25 (м, 2Н), 7,59-7,84 (м, 2Н), 7,36 (шд, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,00-7,27 (м, 4Н), 3,12-3,55 (м, 4Н), 2,51-2,80 (м, 2Н), 1,72-2,25 (м, 2Н).

Пример 61: N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамид (97)

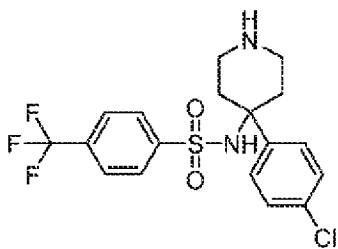


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



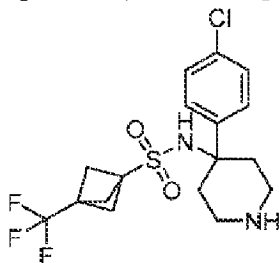
Герметично закрытую пробирку загружают трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилатом (200 мг, 0,643 ммоль), ДМАП (16 мг, 0,129 ммоль) и триэтиламино (359 мкл, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляют 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (98%, 177 мг, 0,708 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония (6 мл) и водой (3 мл) и добавляют дихлорметан (2 мл). Органический слой сушат с применением фазового разделителя и выпаривают досуха. Неочищенный продукт осаждают в ДХМ (1 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (160 мг, 100% чистота, 47,9% выход, $t_r=2,01$ мин). ЖХМС (Способ G): m/z найдено 419,3 $[M-tBu-CO_2+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ч/млн) 8,32 (с, 1Н), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 2Н), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 6,92 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 3,70 (д, $J=13,4$ Гц, 2Н), 3,25 (с, 2Н), 2,37 (д, $J=13,5$ Гц, 2Н), 1,73 (т, $J=10,5$ Гц, 2Н).

Стадия 2: Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида (97)

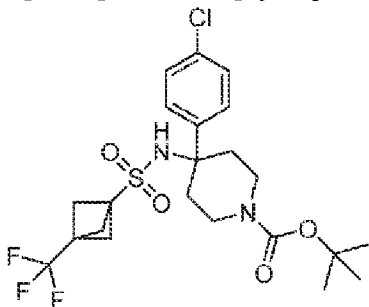


В герметично закрытой пробирке, к белой гетерогенной перемешиваемой суспензии **трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата** (100%, 160 мг, 0,308 ммоль) в Et₂O (1,5 мл) добавляют 2 М HCl в Et₂O (4,6 мл, 9,25 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,2 мл, 4,62 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,39 мл, 1,54 ммоль) добавляют при кт. Смесь перемешивают при кт в течение 5 дней и затем фильтруют и промывают Et₂O (1 мл) с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (109 мг, 100% чистота, 77,6% выход, t_r=1,74 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 419 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 8,85 (шс, 2H) 8,63 (шс, 1H) 7,58 (д, J=8,36 Гц, 2H) 7,44 (д, J=8,22 Гц, 2H) 7,05 (д, J=8,66 Гц, 2H) 6,94 (д, J=8,80 Гц, 2H) 3,15-3,28 (м, 4H) 2,58 (шд, J=13,50 Гц, 2H) 1,93-2,15 (м, 2H).

Пример 62: N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонамид (98)



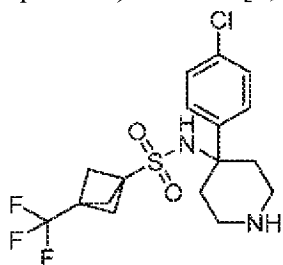
Стадия 1: Синтез **трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1,1,1]пентанил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата**



Герметично закрытую пробирку загружают **трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилатом** (200 мг, 0,643 ммоль), ДМАП (16 мг, 0,129 ммоль) и триэтиламино (359 мкл, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляют 3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонилхлорид (95%, 175 мг, 0,708 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят

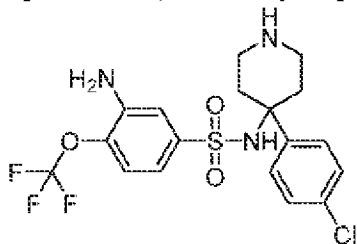
насыщенным водным раствором хлорида аммония (6 мл) и водой (3 мл) и добавляют дихлорметан (2 мл). Органический слой сушат с применением фазового разделителя и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 0% до 100% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (36 мг, 100% чистота, 11% выход, $t_r=1,95$ мин). ЖХМС (Способ G): m/z найдено 409,2 $[M-CO_2tBu+H]^+$; 1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн 1,39 (с, 9H) 1,77-1,90 (м, 2H) 1,96 (с, 6H) 2,24-2,40 (м, 2H) 3,20-3,30 (м, 2H) 3,58 (дт, $J=13,51, 4,00$ Гц, 2H) 7,44-7,48 (м, 2H) 7,50-7,55 (м, 2H) 7,77 (с, 1H).

Стадия 2: Синтез N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонамида (**98**)

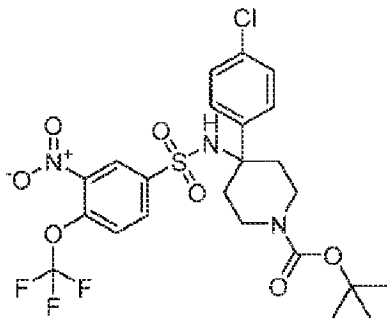


В герметично закрытой пробирке, к белому гомогенному перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[3-(трифторметил)-1-бицикло[1,1,1]пентанил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (36 мг, 0,0707 ммоль) в Et₂O (1 мл) добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,35 мл, 1,41 ммоль). Смесь перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре. Добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,35 мл, 1,41 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,21 мл, 0,849 ммоль) добавляют при кт. Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре, затем добавляют 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,21 мл, 0,849 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют и промывают Et₂O (1 мл) с получением гидрохлорида соединения в виде белого порошка (15,5 мг, 99,2% чистота, 48,8% выход, $t_r=1,28$ мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 409,1 $[M+H]^+$; 1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) δ 8,75 (шс, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,53 (д, 4H, $J=2,7$ Гц), 3,1-3,3 (м, 4H), 2,5-2,6 (м, 2H), 2,1-2,2 (м, 2H), 1,96 (с, 6H).

Пример 63: Синтез 3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**99**)

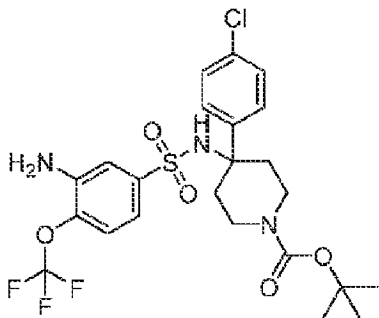


Стадия 1: Синтез трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[3-нитро-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, 3-нитро-4-(трифторметокси)бензол-1-сульфонилхлорид (98 мг, 0,322 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-амино-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,322 ммоль), триэтиламина (224 мкл, 1,61 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (7,9 мг, 0,0643 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) и перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют ДХМ и полунасыщенным NaHCO_3 . Водный слой экстрагируют ДХМ, и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента ($\text{MeOH} + 2\% \text{NH}_4\text{OH}$) в ДХМ от 0,4% до 5% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (88 мг, 93% чистота, 43% выход, $t_r=1,06$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 480,3 [$\text{M}-\text{CO}_2\text{tBu}+\text{H}$]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,53 (с, 1H), 7,88 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,65 (дкв, $J=8,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 7,04-6,95 (м, 2H), 3,69 (д, $J=13,5$ Гц, 2H), 3,43-3,15 (м, 4H), 2,39 (д, $J=13,7$ Гц, 2H), 1,76 (т, $J=11,7$ Гц, 2H), 1,40 (с, 10H).

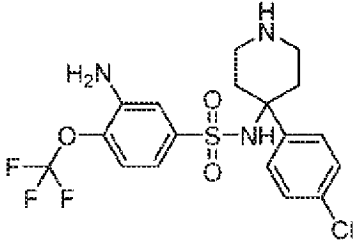
Стадия 2: Синтез трет-бутил 4-[[3-амино-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, суспензию железа (43 мг, 0,776 ммоль) и хлорида аммония (11 мг, 0,198 ммоль) в EtOH (1 мл) и воде (500 мкл) перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Добавляют раствор трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-[[3-нитро-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (93%, 88 мг, 0,141 ммоль) в EtOH (1 мл) и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Смесь оставляют охлаждаться до кт и фильтруют через слой дикалита. Слой промывают EtOH и ДХМ и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в ДХМ и полунасыщенном водном NaHCO_3 и водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и

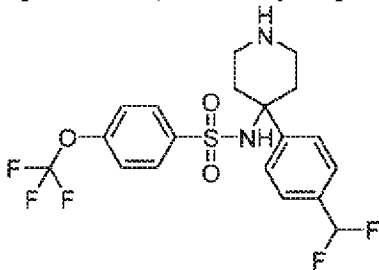
концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента (MeOH + 2% NH₄OH) в ДХМ от 0,4% до 6% с получением ожидаемого продукта в виде белого твердого вещества (65 мг, 98% чистота, 82% выход, t_r =1,01 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 572,3 [M+Na]⁺; ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ (ч/млн) 8,03 (с, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 2H), 6,96 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,66 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,29 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,69 (т, J=12,7 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 3: Синтез 3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**99**)

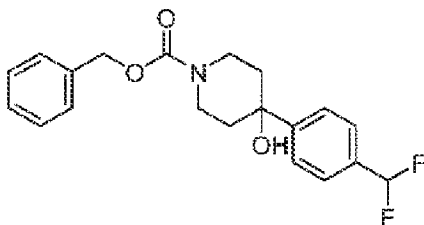


В герметично закрытой пробирке под азотом, 4 М HCl в 1,4-диоксане (591 мкл, 2,36 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[[3-амино-4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-карбоксилата (65 мг, 0,118 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (1 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 16 ч и концентрируют. Остаток растворяют в горячем MeOH и добавляют по каплям к осторожно перемешиваемому Et₂O. Полученную суспензию перемешивают при кт в течение 1 ч и фильтруют, остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 16 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (35 мг, 98,4% чистота, 59% выход, t_r =1,25 мин). ЖХМС (Способ H): m/z найдено 450,1 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн 8,54-8,73 (м, 2H) 8,24 (с, 1H) 7,11-7,15 (м, 2H) 7,05-7,09 (м, 2H) 6,93 (дд, J=8,58, 1,39 Гц, 1H) 6,73 (д, J=2,35 Гц, 1H) 6,47 (дд, J=8,51, 2,35 Гц, 1H) 5,64 (с, 2H) 3,14-3,25 (м, 4H) 2,52 (шд, J=1,61 Гц, 1H) 1,95-2,04 (м, 2H).

Пример 64: N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид (**100**)

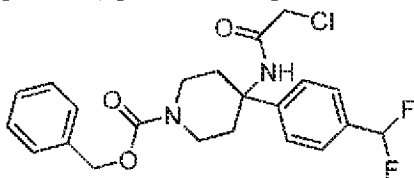


Стадия 1: Синтез бензил 4-[4-(дифторметил)фенил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата



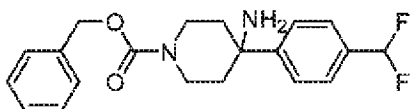
В трехгорлой круглодонной колбе, оборудованной термометром, под азотом, раствор 1-бром-4-(дифторметил)бензола (1,00 г, 4,83 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) перемешивают при -78°C . 1,6 М бутиллитий (3,3 мл, 5,31 ммоль) добавляют по каплям и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Раствор бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,13 г, 4,83 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют по каплям и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и при кт в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl и три раза экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. (1,44 г, 80% чистота, 66% выход, $t_r=0,89$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 362,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,42-7,28 (м, 6H), 7,00 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 5,11 (д, $J=12,2$ Гц, 3H), 3,95 (дд, $J=12,4$, 4,0 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H), 1,86 (тд, $J=13,1$, 4,7 Гц, 2H), 1,60 (д, $J=13,2$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез бензил 4-[(2-хлорацетил)амино]-4-[4-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата



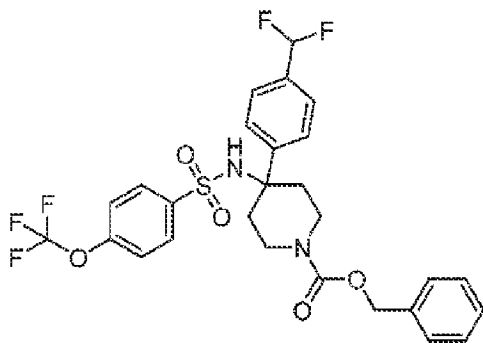
В круглодонной колбе под азотом, раствор бензил 4-[4-(дифторметил)фенил]-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (80%, 1,44 г, 3,19 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (6,1 мл, 95,6 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл) перемешивают при 0°C . Добавляют 2,2,2-трифторуксусную кислоту (6,1 мл, 79,7 ммоль) и зеленую смесь перемешивают при 0°C в течение 6 ч и при кт в течение 16 ч. Смесь выливают в ледяную воду, и насыщенный водный раствор Na_2CO_3 добавляют до $\text{pH}=9$. Водный слой дважды экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,67 г, 60% чистота, 71% выход, $t_r=0,89$ мин). ЖХМС (Способ Е): m/z найдено 437,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц): δ (ч/млн) 8,49 (с, 1H), 7,50 (д, $J=2,2$ Гц, 4H), 7,41-7,29 (м, 7H), 7,00 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,94 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,33 (д, $J=13,4$ Гц, 2H), 1,84 (тд, $J=13,1$, 4,5 Гц, 2H).

Стадия 3: Синтез бензил 4-амино-4-[4-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке, раствор бензил 4-[(2-хлорацетил)амино]-4-[4-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (1,67 г, 3,82 ммоль) в EtOH (25 мл) и AcOH (5 мл) перемешивают при кт. Добавляют тиомочевину (378 мг, 4,97 ммоль), смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч и выливают в ледяную воду. Насыщенным водным Na₂CO₃ добавляют до pH=9 и смесь три раза экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт перемешивают в Et₂O/MeOH 95/5 (15 мл) и 2 М HCl/Et₂O (3,8 мл, 7,65 ммоль) добавляют по каплям. Полученную суспензию перемешивают при кт в течение 64 ч и фильтруют. Остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 4 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка (790 мг, 100% чистота, 52% выход, t_r=0,63 мин). ЖХМС (Способ D): m/z найдено 361,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,62 (с, 3H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,43-7,27 (м, 5H), 7,09 (т, J=55,7 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,81 (д, J=13,7 Гц, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,46 (д, J=14,9 Гц, 2H), 2,07 (т, J=10,8 Гц, 2H).

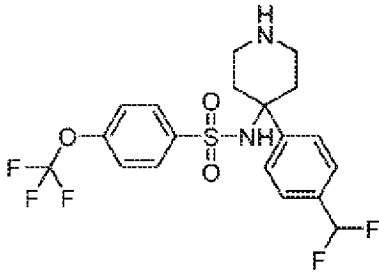
Стадия 4: Синтез бензил 4-[4-(дифторметил)фенил]-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата



В герметично закрытой пробирке под азотом, раствор гидрохлорида бензил 4-амино-4-[4-(дифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,504 ммоль), триэтиламина (281 мкл, 2,02 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (12 мг, 0,101 ммоль) в сухом ДХМ (4 мл) перемешивают при кт. Затем добавляют 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (86 мкл, 0,504 ммоль) и смесь перемешивают при 40°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют ДХМ и полунасыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением градиента EtOAc в гептане от 5% до 50% с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (210 мг, 100% чистота, 71% выход, t_r=1,01 мин). ЖХМС (Способ E): m/z найдено 607,3 [M+Na]⁺; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ч/млн) 8,29 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 7H), 7,27-7,11 (м, 6H), 6,84 (т, J=55,9 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H),

3,89-3,71 (м, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,41 (д, J=13,6 Гц, 2H), 1,92-1,71 (м, 2H).

Стадия 5: Синтез N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида (**100**)



В круглодонной колбе под азотом, йод(триметил)силан (51 мкл, 0,359 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору бензил 4-[4-(дифторметил)фенил]-4-[[4-(трифторметокси)фенил]сульфониламино]пиперидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,359 ммоль) в сухом АЦН (2 мл) и раствор перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь концентрируют и остаток растирают в ДХМ/MeOH 9/1 (3 мл). Суспензию перемешивают при кт в течение 10 мин и фильтруют. Остаток промывают ДХМ и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 2 ч. Добавляют полунасыщенный водный раствор Na₂CO₃ (10 мл) и суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч и фильтруют. Остаток промывают водой и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 4 ч. Добавляют Et₂O/MeOH 95/5 (2 мл) и 2 М HCl/Et₂O (198 мкл, 0,395 ммоль) и суспензию перемешивают при кт в течение 16 ч. Суспензию разбавляют Et₂O (2 мл), фильтруют, остаток промывают Et₂O и сушат при пониженном давлении при 45°C в течение 64 ч с получением гидрохлорида указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (87 мг, 99,5% чистота, 49% выход, t_r=1,37 мин). ЖХМС (Способ Н): m/z найдено 451,2 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн 2,02-2,13 (м, 2H) 2,61 (шд, J=13,45 Гц, 2H) 3,18-3,29 (м, 4H) 6,84 (т, J=55,75 Гц, 1H) 7,12-7,16 (м, 2H) 7,16-7,20 (м, 2H) 7,20-7,24 (м, 2H) 7,33 (д, J=7,80 Гц, 2H) 8,56 (с, 1H) 8,89 (шс, 2H).

Пример 65: Анализ жизнеспособности клеток

Клеточная линия LNCaP

Клеточную линию LNCaP применяют для анализа жизнеспособности клеток. Клетки LNCaP высевают на 96-луночные планшеты при плотности 5000 клеток на лунку. Через 24 часа на планшете, клетки обрабатывают повышающимися дозами соединения **1-100**, варьирующимися от 1 мкМ до 80 мкМ. Относительное количество клеток анализируют через 48 часов с применением анализа 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолия (MTS) (Promega) согласно инструкциям производителя.

Клеточная линия HCC1937

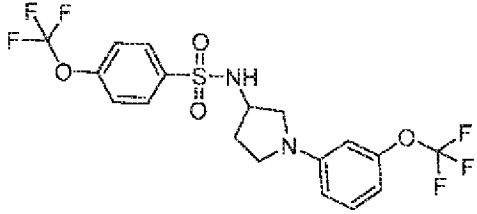
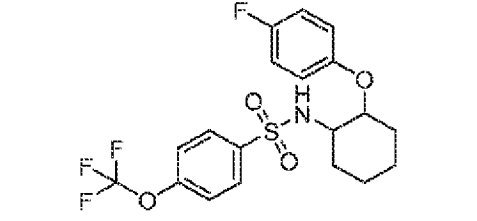
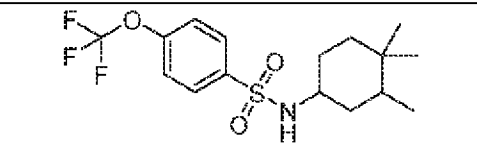
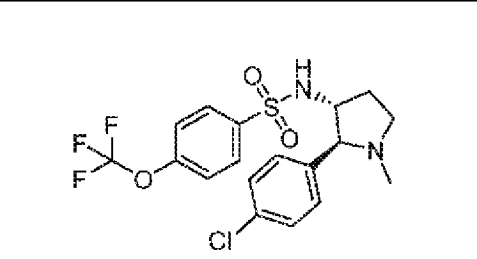
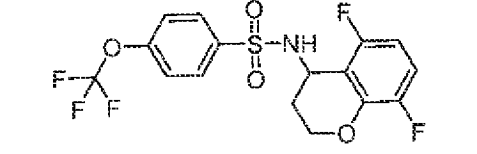
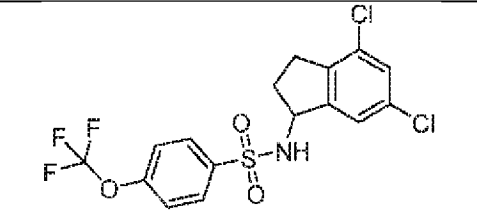
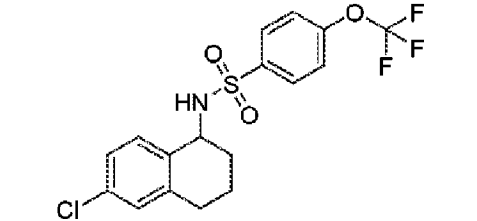
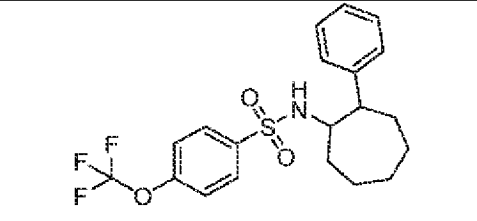
Клетки HCC1937 высевают на 96-луночный планшет при плотности 10000 клеток на лунку. После инкубации в течение ночи, клетки обрабатывают соединениями **1-100** в следующих концентрациях: 80, 40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25 мкМ. Концентрации соединений готовят в RPMI путем серийных разведений от исходного раствора 80 мМ. Через 48 часов

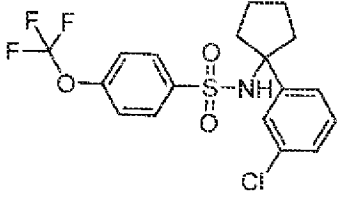
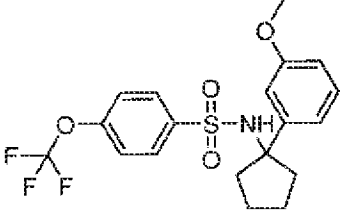
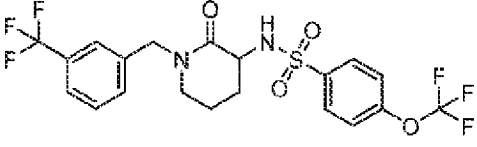
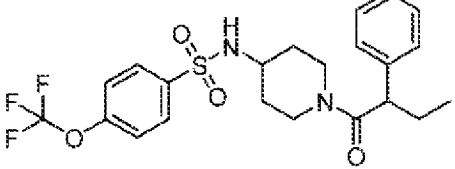
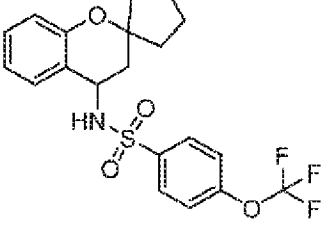
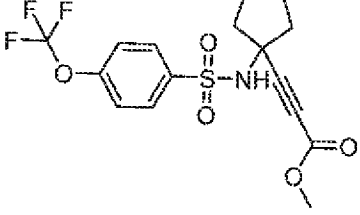
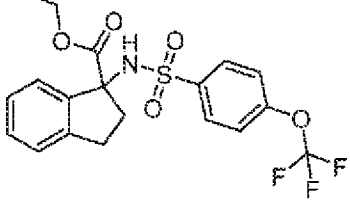
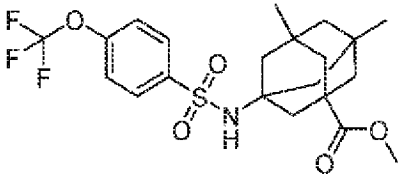
после обработки соединением, жизнеспособность клеток оценивают с применением одного водного анализа пролиферации Promega CellTiter 96 (Promega G3582, анализ MTS) согласно протоколу производителя.

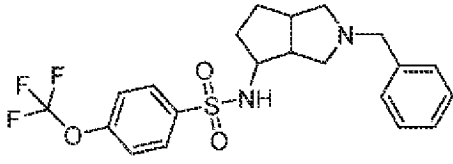
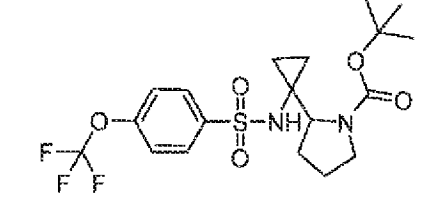
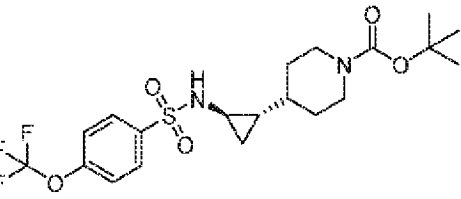
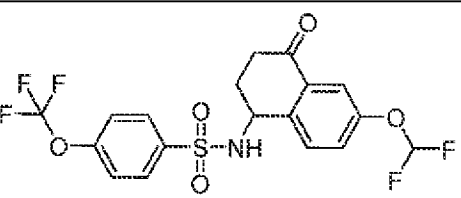
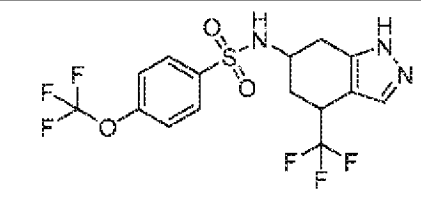
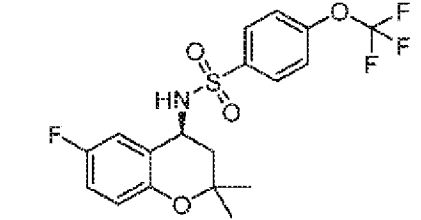
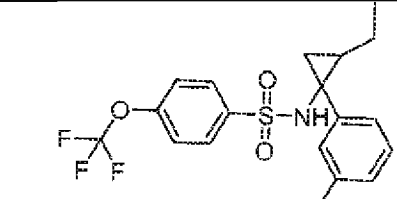
Данные жизнеспособности клеток анализируют с применением программы GraphPad Prism. Значения логарифмически трансформируют и анализируют с нелинейной регрессией (подбор кривой) с применением log (ингибитор) к ответу - переменный наклон (четыре параметра) и ограничения нижней точки равной нулю. Результаты представлены в **Таблице 35**. Если не указано иное, значения GI_{50} , представленные в **Таблице 35**, соответствуют анализу жизнеспособности клеток LNCaP.

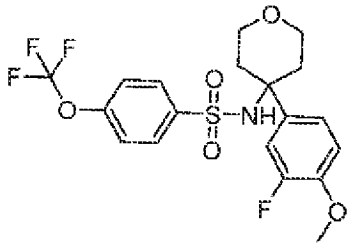
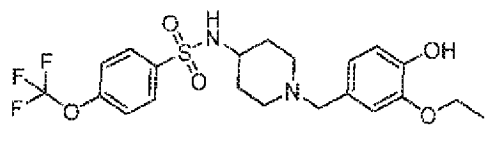
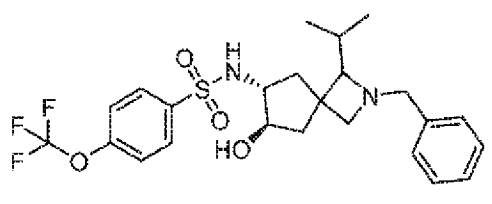
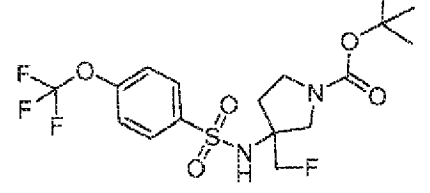
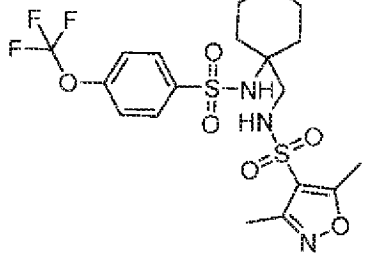
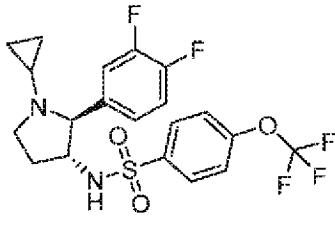
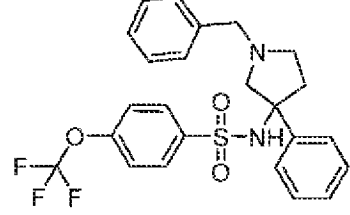
Таблица 35. Данные анализа жизнеспособности клеток для соединений 1-100

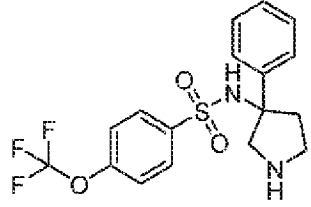
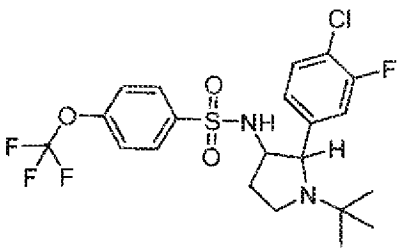
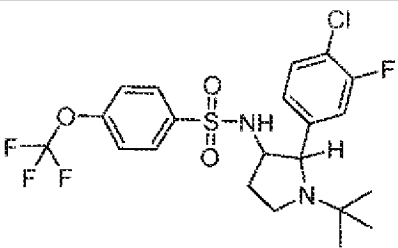
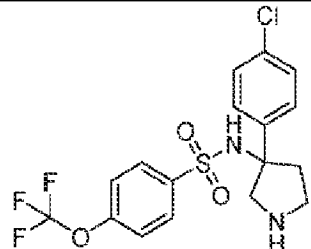
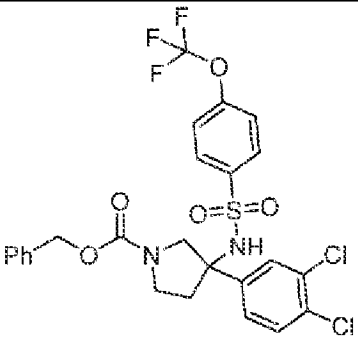
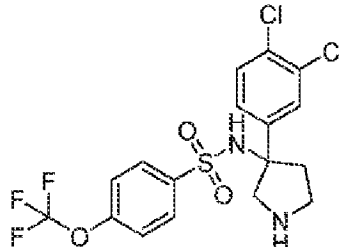
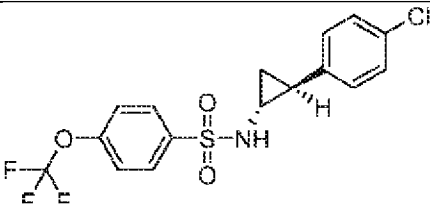
№	Структура	Номенклатура	GI_{50} (мкМ)
1		N-(4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамид	38,05
2		N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	67,43
3		N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	77,11
4		рац (метил (1R,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилат) рацемический (цис)	40,37
5		N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	52,75

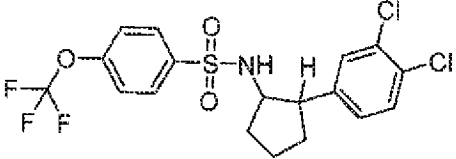
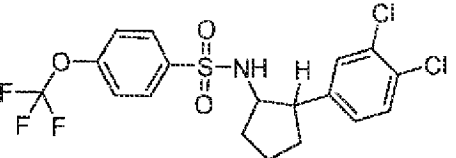
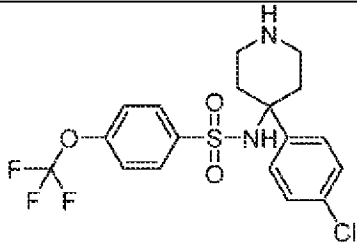
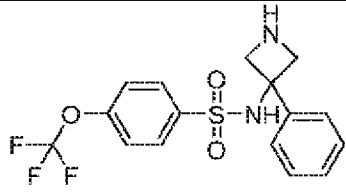
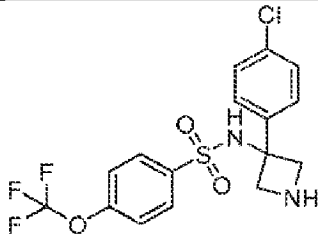
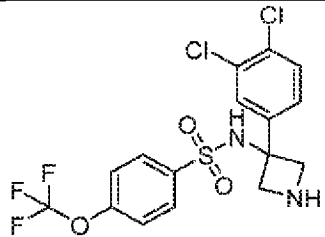
6		4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамид	59,3
7		N-(2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	65,94
8		4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамид	73,29
9		рац N-((2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид рацемический (транс)	51,51
10		N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	67,53
11		N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	44,25
12		N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	49,01
13		N-(2-фенилциклогептил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	55,62

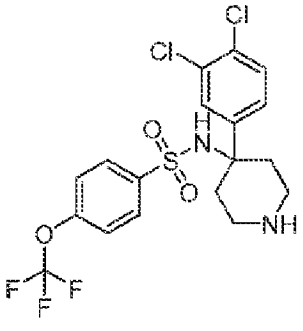
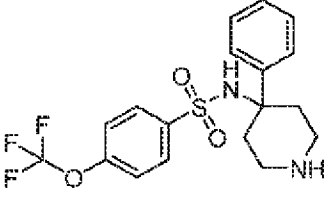
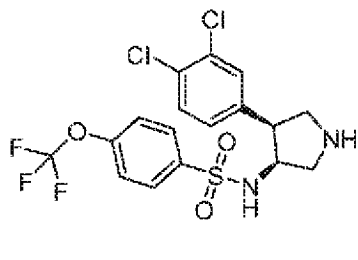
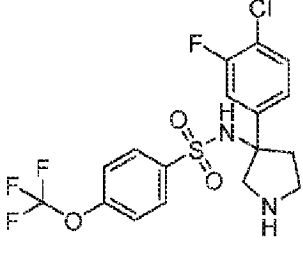
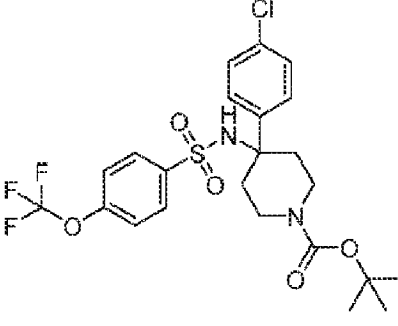
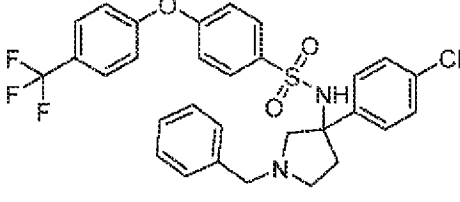
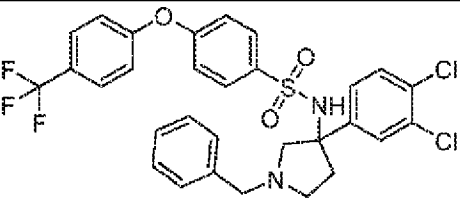
14		N-(1-(3-хлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	42,78
15		N-(1-(3-метоксифенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	49,17
16		N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	34,43
17		N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	57,96
18		N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	37,4
19		метил 3-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопентил)пропионат	43,0
20		этил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилат	60,0
21		метил 3,5-диметил-7-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)адамантан-1-карбоксилат	30,0

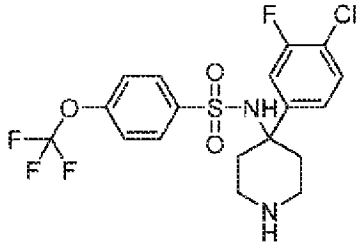
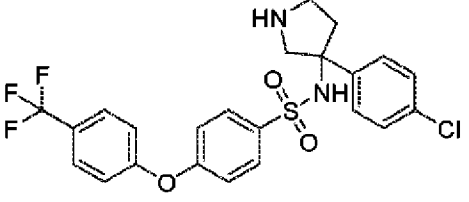
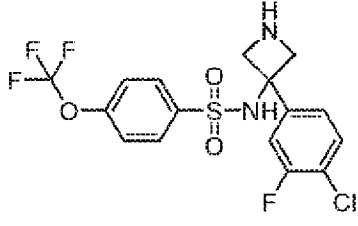
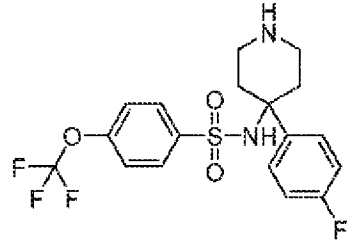
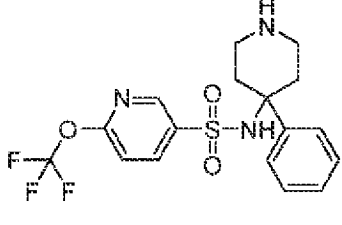
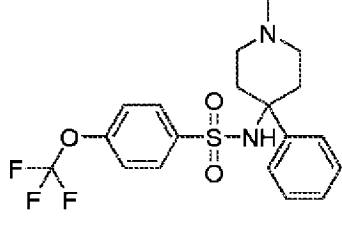
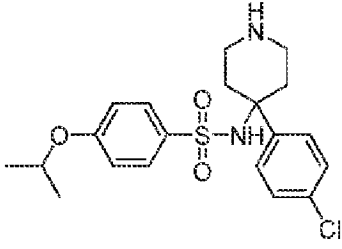
22		N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	70,0
23		трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилат	26
24		рац (трет-бутил 4-((1S,2R)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат) рацемический (транс)	16,0
25		N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	30,0
26		4-(трифторметокси)-N-(4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамид	53,0
27		(S)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	12,0
28		N-(2-этил-1-(м-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	62,0

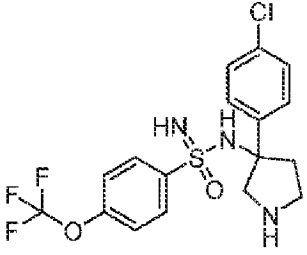
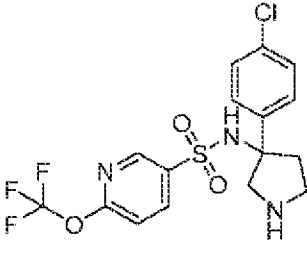
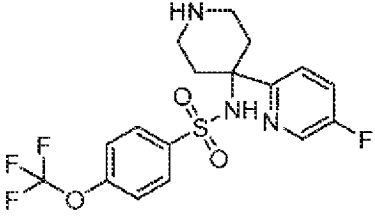
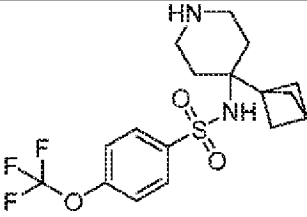
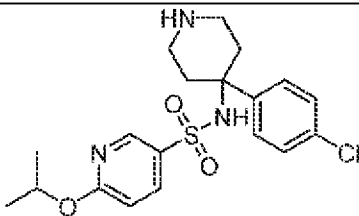
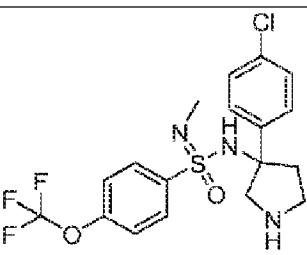
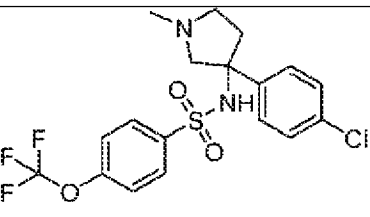
29		N-(4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	39,0
30		N-(1-(3-этоксидроксибензил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	30,0
31		рац N-((6R,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид рацемический (транс)	45
32		трет-бутил 3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат	30,0
33		3,5-диметил-N-((1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклогексил)метил)изоксазол-4-сульфонамид	53,0
34		рац N-((2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид рацемический (транс)	33,0
35		N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	38,73

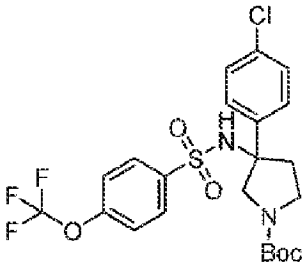
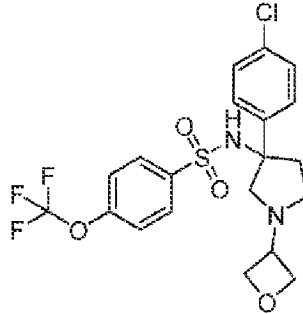
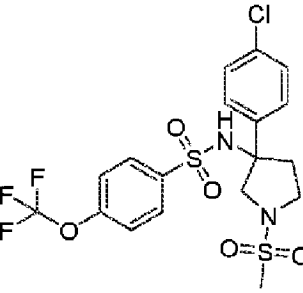
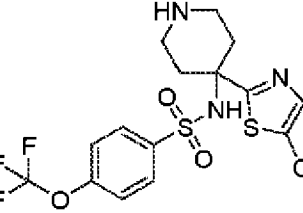
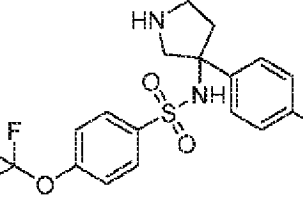
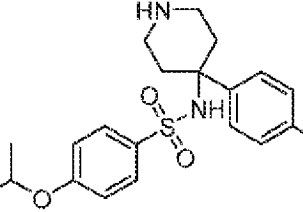
36		N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	41,93
37		транс N-(1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид энантиомер I	15,97
38		транс N-(1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид энантиомер II	19,0
39		N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	14,04
40		бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат	25,54
41		N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	10,39
42		рац N-((1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	67,16

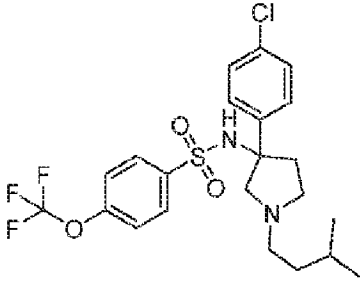
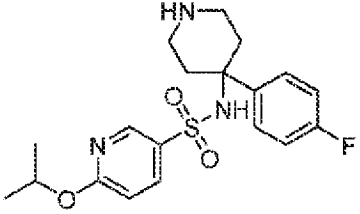
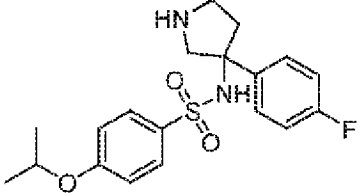
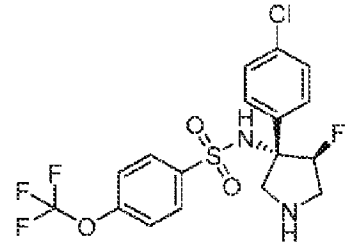
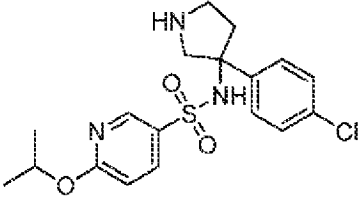
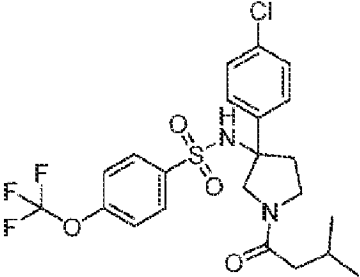
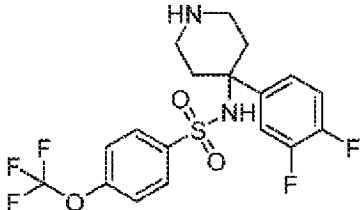
		рацемический (транс)	
43		N-(2-(3,4- дихлорфенил)циклопентил)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамид диастереомер I (рацемический)	37,53
44		N-(2-(3,4- дихлорфенил)циклопентил)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамид диастереомер II (рацемический)	45,36
45		N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин- 4-ил)-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид	11,0
46		N-(3-фенилазетидин-3-ил)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамид	80
47		N-(3-(4-хлорфенил)азетидин-3- ил)-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид	31,78
48		N-(3-(3,4- дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамид	18,18

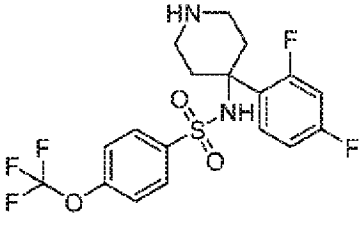
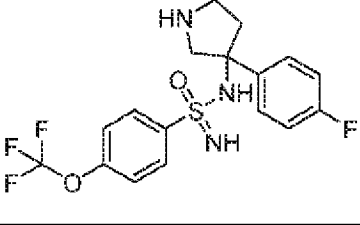
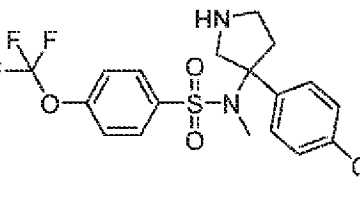
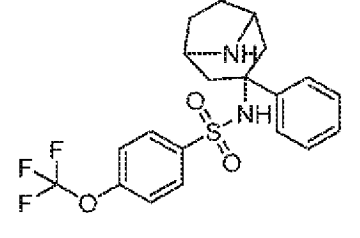
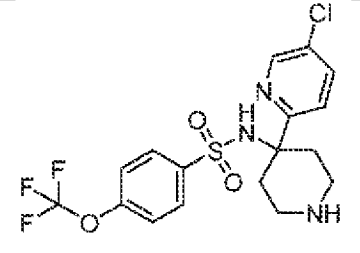
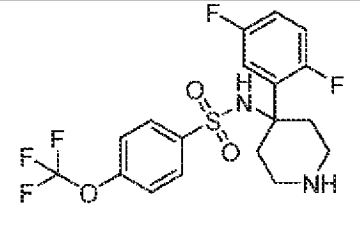
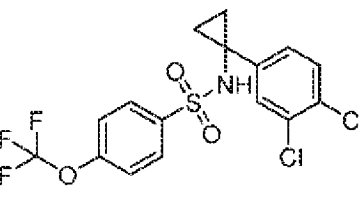
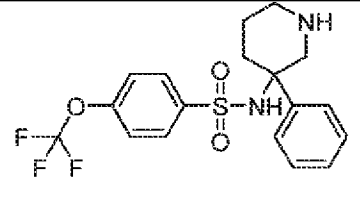
49		N-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	6,75
50		N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	23,33
51		рац N-((3S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид рацемический (цис)	10,41
52		N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	23,38
53		трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилат	16,31
54		N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид	26,82
55		N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид	37,95

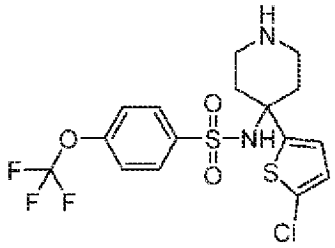
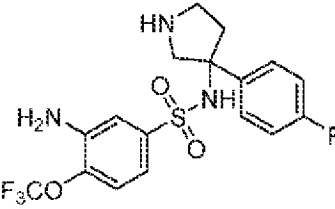
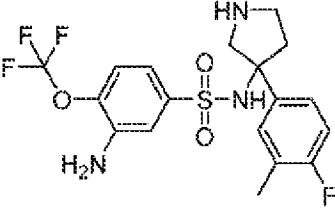
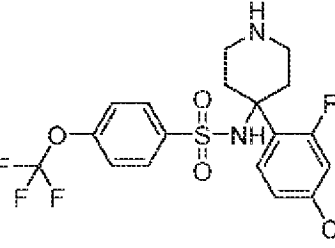
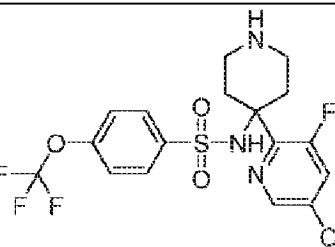
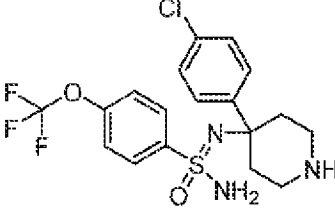
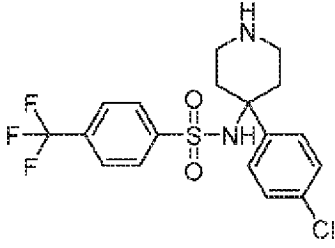
56		N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	11,01
57		N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид	10,64
58		N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	23,19
59		N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	18,14
60		N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамид	49,56
61		N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	44,12
62		N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид	11,27

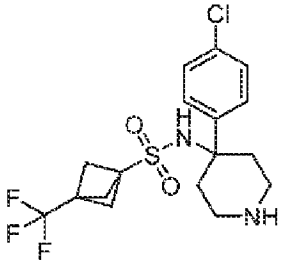
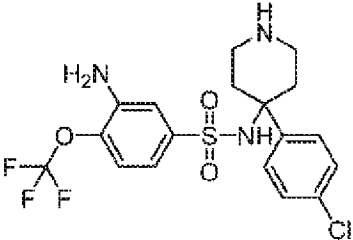
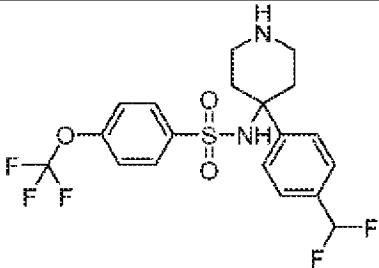
63		N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид	38,41
64		гидрохлорид N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида	44,86
65		N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	75,09 ^a
66		N-(4-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	68,61
67		N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамид	18,16
68		N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид	27,24
69		N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	19,53

70		трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилат	21,66
71		N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	59,05
72		N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	50,35
73		N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	56,42
74		N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	47,89
75		N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамид	30,65

76		N-(3-(4-хлорфенил)-1- ізопентилпірролідін-3-іл)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамід	19,86 ^a
77		N-(4-(4-фторфеніл)піперидин- 4-іл)-6-ізопропоксипіридин-3- сульфонамід	41,67
78		N-(3-(4-фторфеніл) пірролідін-3-іл)-4- ізопропоксибензол сульфонамід	70,45
79		рац N-((3S,4S)-3-(4-хлорфеніл)- 4-фторпірролідін-3-іл)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамід рацемічний (транс)	55,82
80		N-(3-(4- хлорфеніл)пірролідін-3-іл)-6- ізопропоксипіридин-3- сульфонамід	50,03
81		N-(3-(4-хлорфеніл)-1-(3- метилбутаноіл)пірролідін-3- іл)-4-(трифторметокси) бензолсульфонамід	45,75
82		N-(4-(3,4-дифторфеніл) піперидин-4-іл)-4- (трифторметокси) бензолсульфонамід	14,44

83		N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	32,05
84		N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид	75,09 ^a
85		N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	33,49
86		N-(3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	23,67
87		N-(4-(5-хлорпиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	46,59
88		N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	36,45
89		N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	46,65
90		N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	48,92

91		N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	9,6
92		3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	50,26 ^a
93		3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	65,49
94		N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	15,84
95		N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамид	45,82
96		N'-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамид	13,67
97		N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамид	11,57

98		N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил) бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонамид	46,59
99		3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид	46,05
100		N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси) бензолсульфонамид	22,33

^a Значение GI50 соответствует анализу клеточной линии HCC1937

Описанные выше варианты осуществления можно использовать в любой комбинации друг с другом. Несколько вариантов осуществления могут быть объединены вместе, чтобы сформировать дополнительный вариант осуществления. Продукт, способ или применение, к которым относится изобретение, могут включать по меньшей мере один из вариантов осуществления, описанных выше. Понятно, что выгоды и преимущества, описанные выше, могут относиться к одному варианту осуществления или могут относиться к нескольким вариантам осуществления. Варианты осуществления не ограничены теми, которые решают любую или все из заявленных проблем, или теми, которые имеют какие-либо или все из заявленных выгод и преимуществ. Далее будет понятно, что ссылка на «пункт» относится к одному или нескольким из этих пунктов.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что с развитием технологии, основная идея изобретения может быть реализована различными способами. Таким образом, изобретение и его варианты осуществления не ограничены примерами, описанными выше; вместо этого они могут варьироваться в пределах объема формулы изобретения.

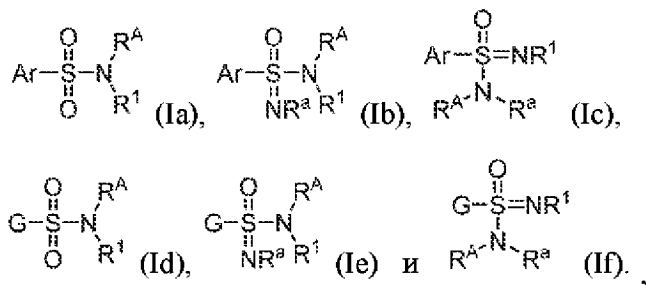
Термины и выражения, используемые в настоящем документе, используются в качестве терминов описания, а не ограничения, и использование таких терминов и выражений не направлено на исключение каких-либо эквивалентов показанных и описанных функций или их частей, но признается, что различные модификации возможны в рамках вариантов осуществления настоящей заявки. Таким образом, следует понимать, что хотя настоящая заявка описывает конкретные варианты осуществления и

необязательные признаки, специалисты в данной области техники могут прибегнуть к модификации и вариациям описанных в настоящем документе композиций, способов и концепций, и что такие модификации и вариации считаются входящими в объем вариантов осуществления настоящей заявки.

Пронумерованные варианты осуществления

Предложены следующие примерные варианты осуществления, нумерация которых не должна рассматриваться как обозначение уровней важности:

Вариант осуществления 1 предлагает соединение формулы (I), или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, выбранное из группы, состоящей из:



где:

Ar представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₂-C₁₀ гетероарила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилокси, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

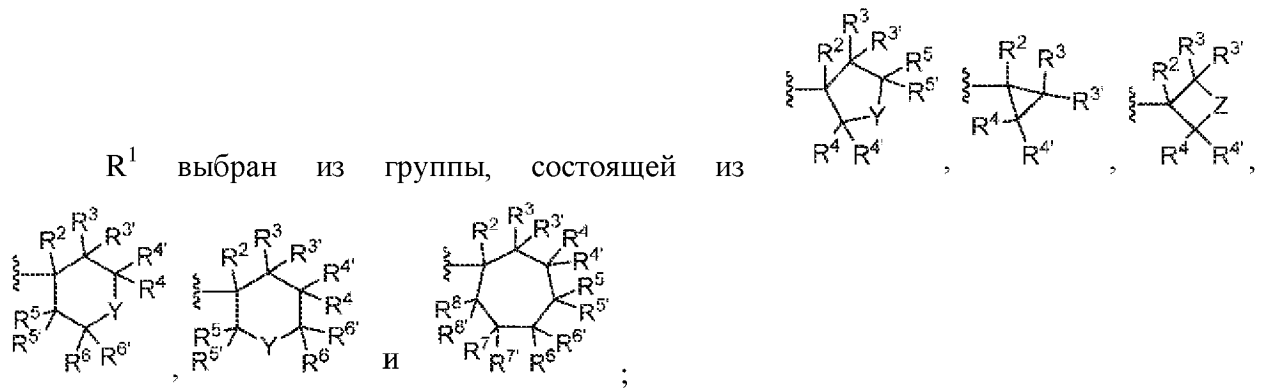
где каждый C₆-C₁₀ арильный, C₂-C₁₀ гетероарильный или C₆-C₁₀ арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a), и

где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

G представляет собой необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, фенила, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

где фенил в G необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a), и

где два заместителя в G могут быть объединены с получением C₃-C₈ циклоалкила, который представляет собой спиро, конденсированный или мостиковый с C₃-C₈ циклоалкилом в G;



R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного C_2 - C_{10} гетероциклила, необязательно замещенного C_1 - C_6 аминоалкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкоксиалкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где каждый необязательный заместитель в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, C_1 - C_3 галогеналкила, $-C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2$ - C_6 - C_{10} арила и $-S(=O)_2$ - C_2 - C_{10} гетероарила;

R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, C_1 - C_4 галогеналкила, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_2 - C_6 гетероциклила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного фенокси,

где каждый необязательный заместитель в гетероциклиле, фениле или фенокси представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, OH, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, могут быть объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила и необязательно замещенного C_2 - C_{10} гетероциклила,

где два соседних заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_2 - C_{10} гетероциклила и необязательно замещенного фенила;

где два заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 и $R^{8'}$, которые разделены двумя - пятью атомами углерода, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_4 - C_7 циклоалкила и необязательно замещенного C_4 - C_8 гетероциклила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$ и $-S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила,

где каждый необязательный заместитель в фениле, бензиле или $-S(=O)_2$ -фениле независимо представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, гидроксила и $-NH-C(=O)R^a$;

$R^{10'}$ выбран из группы, состоящей из фенила, бензила и $-C(=O)-C_1-C_6$ алкила, где бензил или фенил в $R^{10'}$ замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1-C_3 галогеналкила, OH и $N(R^a)(R^b)$, и где алкил в $R^{10'}$ замещен по меньшей мере одним фенильным заместителем;

Y выбран из группы, состоящей из $C(R^a)(R^a)$, $C=O$, NR^{10} , $NR^{10'}$ и O,

где если Y представляет собой $C(R^a)(R^a)$ и R^2 представляет собой необязательно замещенный фенил, то Ag содержит C_6-C_{10} арил или C_2-C_{10} гетероарил, замещенный по меньшей мере одним трифторметокси заместителем;

Z выбран из группы, состоящей из $C=O$, NR^{10} , $NR^{10'}$, O и S;

R^A представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, бензила и C_6-C_{10} арила; и

каждый случай R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного нафтила, где C_1-C_6 алкил, бензил, фенил или нафтил в R^b независимо необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, OH, CN, NO_2 , $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

где в (Ia), (Ib) и (Ic), применяется по меньшей мере одно из следующих:

а) R^2 представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила;

б) по меньшей мере один из R^3 и $R^{3'}$ представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила;

с) по меньшей мере один из R^3 , $R^{3'}$, R^4 и $R^{4'}$ представляет собой фенил или C_2-C_{10} гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_6 алкила, где один из Y и Z присутствует и один из Y и Z выбран из группы, состоящей из $C=O$, NR^{10} и O, где R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_3-C_6 циклоалкила, фенила, необязательно замещенного бензила, -

$C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$, $-S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила;

d) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила или C_2 - C_6 гетероциклила, где циклоалкил или гетероциклил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$,

e) два соседних заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_{10} гетероциклила или фенила, где циклоалкил, гетероциклил или фенил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

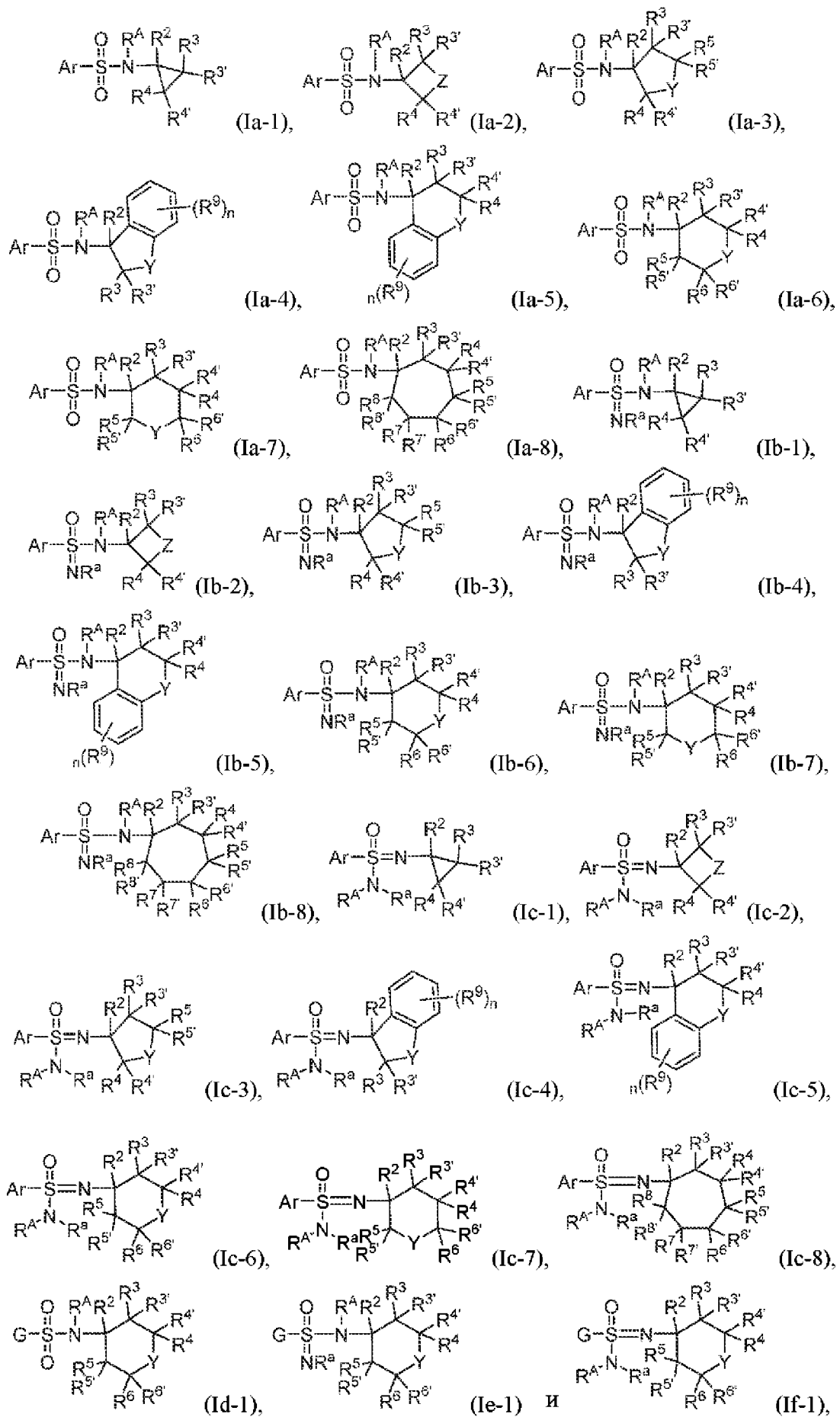
f) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила или C_2 - C_6 гетероциклила, и два соседних заместителя, выбранные из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила, C_2 - C_{10} гетероциклила или фенила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила или фенила независимо обязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

g) Y представляет собой $N(R^{10'})$, и каждый из R^4 , $R^{4'}$, R^6 и $R^{6'}$, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, C_1 - C_4 галогеналкила, фенила и фенокси;

h) по меньшей мере один из R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 и $R^{4'}$ представляет собой обязательно замещенный C_3 - C_8 циклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклил, где каждый обязательный заместитель в циклоалкиле или гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, OR^a , $N(R^a)(R^b)$, $C(=O)R^a$ и $C(=O)OR^a$; и

i) R^2 выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного C_1 - C_6 галогеналкила, обязательно замещенного C_2 - C_6 аминоалкила и обязательно замещенного C_2 - C_6 алкинила, где каждый обязательный заместитель галогеналкил, аминоалкил и алкинил в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)(R^a)$, $S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила и $S(=O)_2$ -необязательно замещенного C_2 - C_{10} гетероарила.

Вариант осуществления 2 предлагает соединение по Варианту осуществления 1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



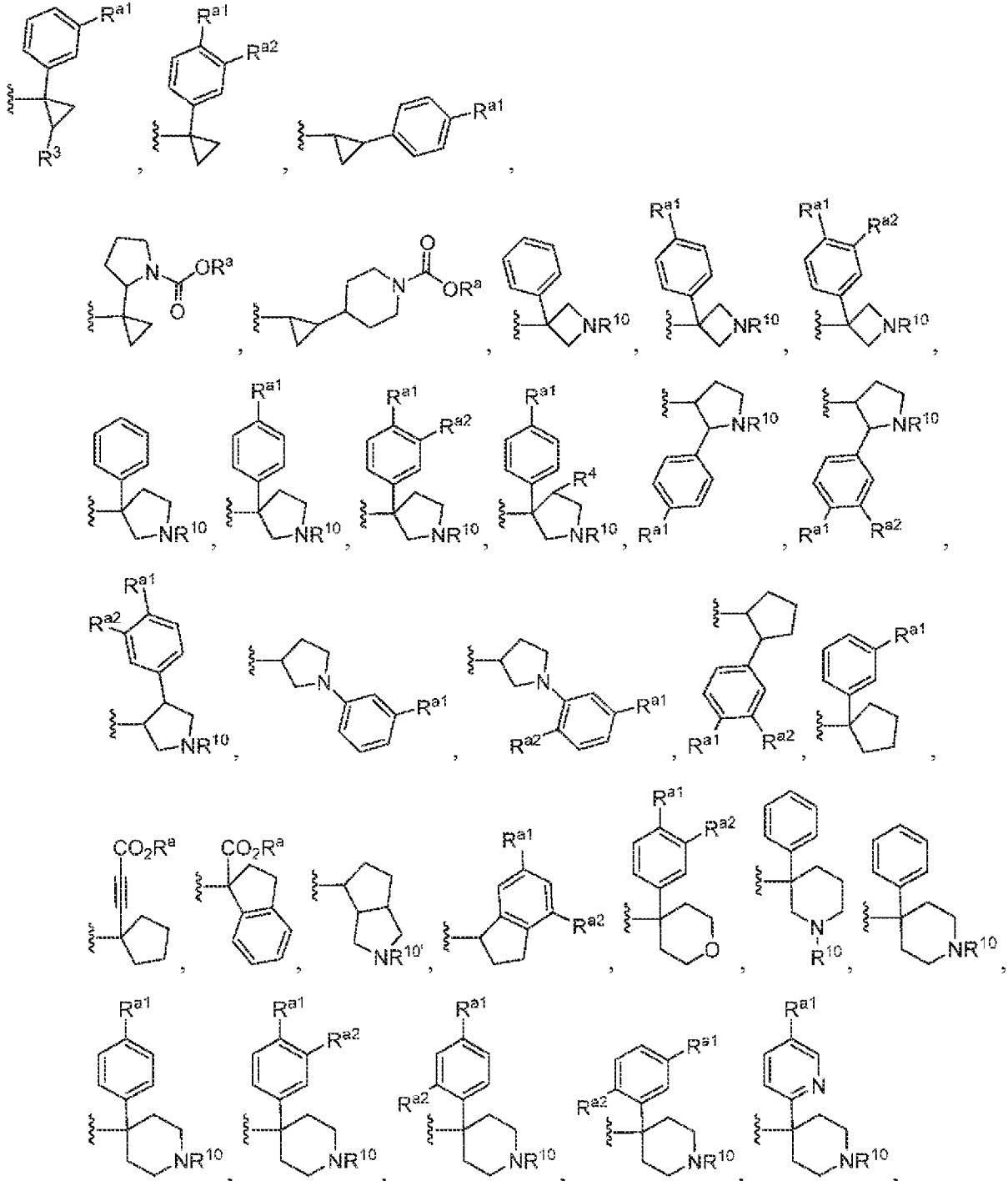
где:

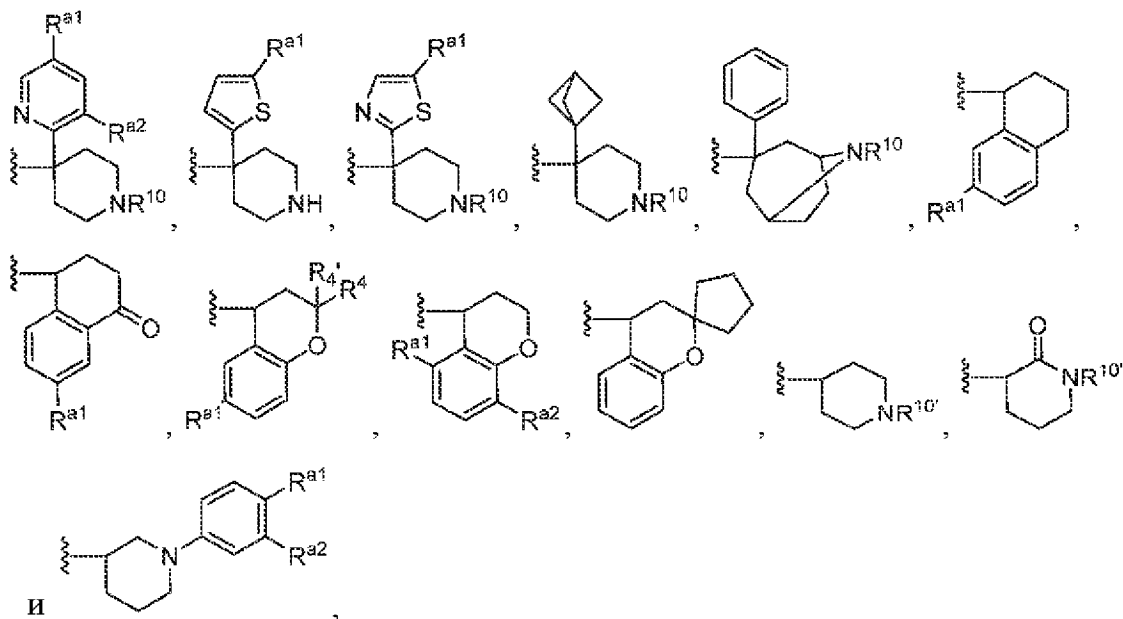
каждый случай R^9 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_3 галогеналкокси; и

n равно целому числу, выбранному из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

Вариант осуществления 3 предлагает соединение по Варианту осуществления 1 или 2, где R^A выбран из группы, состоящей из H и Me.

Вариант осуществления 4 предлагает соединение по Варианту осуществления 1 или 3, где R^1 выбран из группы, состоящей из

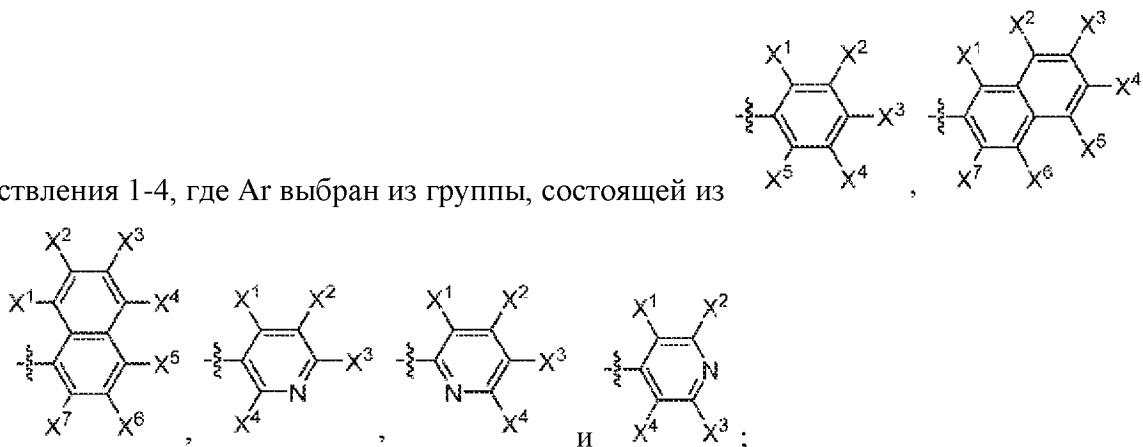




где R^{a1} и R^{a2} каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_3 галогеналкокси.

Вариант осуществления 5 предлагает соединение по любому из Вариантов

осуществления 1-4, где Ar выбран из группы, состоящей из



где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 и X^7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, F, Cl, $N(R^a)(R^b)$, OR^b , $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, NH_2 , OH, NO_2 , C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси и фенила.

Вариант осуществления 6 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-3 и 5, где применяется по меньшей мере одно из следующих:

- (а) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-1), где по меньшей мере два из R^3 , $R^{3'}$, R^4 и $R^{4'}$ представляют собой H;
- (б) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-2), где по меньшей мере два из R^3 , $R^{3'}$, R^4 и $R^{4'}$ представляют собой H;
- (в) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-3), где по меньшей мере четыре из R^3 , $R^{3'}$, R^4 , $R^{4'}$, R^5 и $R^{5'}$ представляют собой H;
- (г) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-4), где по меньшей мере один из R^3 и $R^{3'}$ представляет собой H;
- (е) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia-5), где по

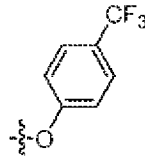
меньшей мере десять из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$ представляют собой H;

(y) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H;

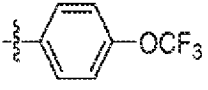
(z) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H; и

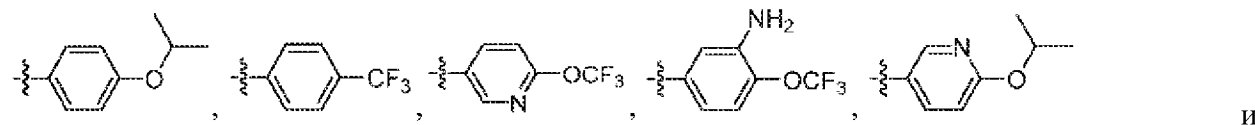
(aa) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H.

Вариант осуществления 7 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 5-6, где по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если

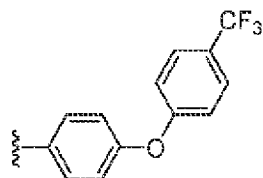
присутствует, выбран из группы, состоящей из $CF_3, NH_2, O(CH(CH_3)_2), OCF_3$ и 

Вариант осуществления 8 предлагает соединение по любому из Вариантов

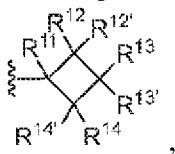
осуществления 1-7, где Ag выбран из группы, состоящей из ,



и



Вариант осуществления 9 предлагает соединение по Варианту осуществления 1 или 2, где G представляет собой:



где:

$R^{11}, R^{12}, R^{12'}, R^{13}, R^{13'}, R^{14}$ и $R^{14'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила и необязательно замещенного фенила,

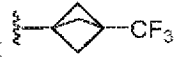
где каждый необязательный заместитель в фениле представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 галогеналкокси, галогена, OH, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$, и

где R^{11} и R^{13} или R^{11} и $R^{13'}$ необязательно могут объединяться с атомами, с которыми они связаны, с образованием C_3 - C_8 циклоалкила.

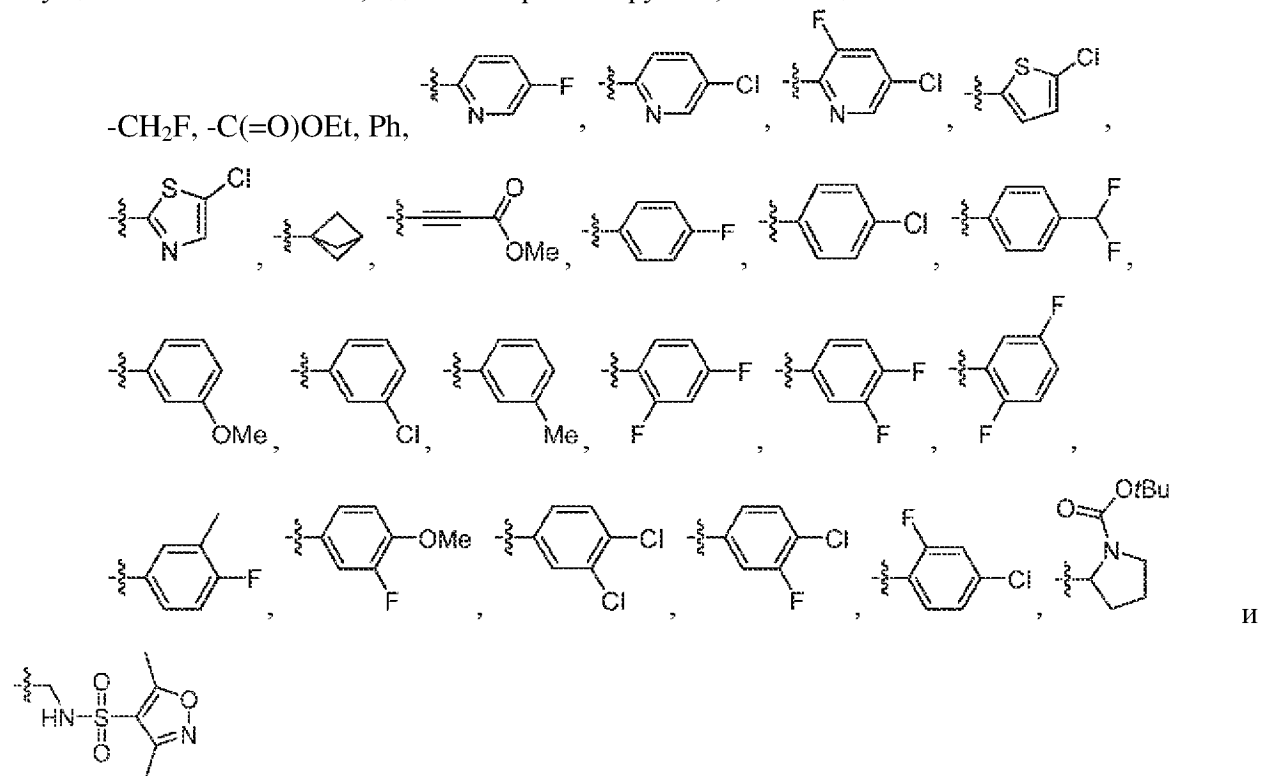
Вариант осуществления 10 предлагает соединение по Варианту осуществления 9, где применяется по меньшей мере одно из следующих:

- (a) по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляет собой H;
- (b) по меньшей мере два из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H;
- (c) по меньшей мере три из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H;
- (d) по меньшей мере четыре из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H;
- (e) по меньшей мере пять из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H;
- (f) по меньшей мере шесть из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H; и
- (a) каждый из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляют собой H.

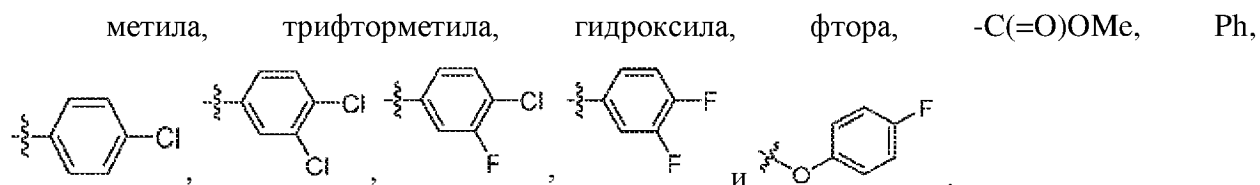
Вариант осуществления 11 предлагает соединение по Варианту осуществления 9 или 10, где по меньшей мере один из R^{11} , R^{12} , $R^{12'}$, R^{13} , $R^{13'}$, R^{14} и $R^{14'}$ представляет собой CF_3 .

Вариант осуществления 12 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-2 и 10-11, где G представляет собой .

Вариант осуществления 13 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-3 и 5-12, где R^2 выбран из группы, состоящей из:

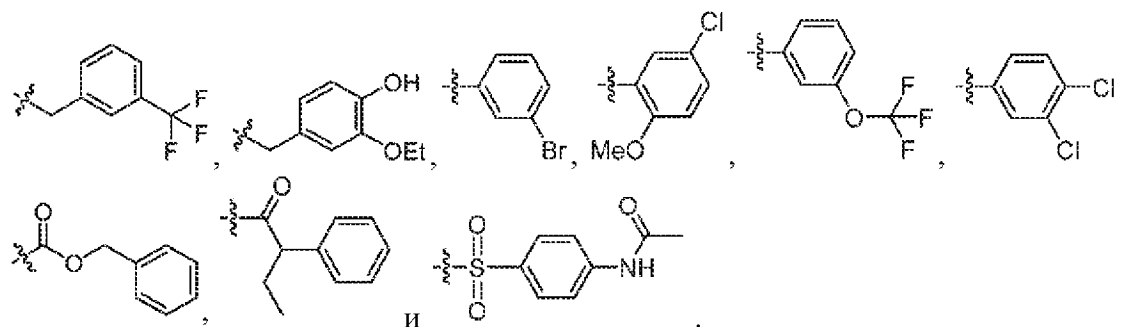


Вариант осуществления 14 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-3 и 5-13, где по меньшей мере один из R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , R^5 , R^5' , R^6 , R^6' , R^7 , R^7' , R^8 и R^8' , если присутствует, выбран из группы, состоящей из:



Вариант осуществления 15 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-14, где Y представляет собой NR^{10} .

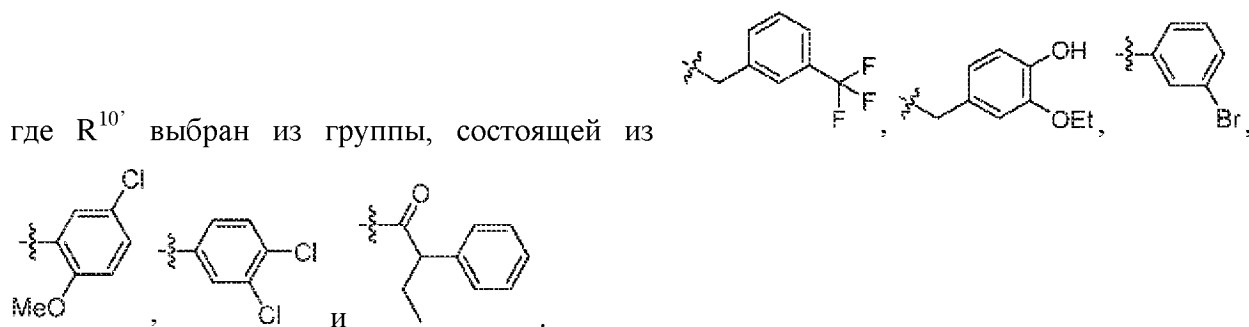
Вариант осуществления 16 предлагает соединение по Варианту осуществления 15, где R^{10} выбран из группы, состоящей из H, метила, 3-метилбутила, *tert*-бутила, циклопропила, 3-оксетанила, $-C(=O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)Ot-Bu$, $S(=O)_2Me$, бензила,



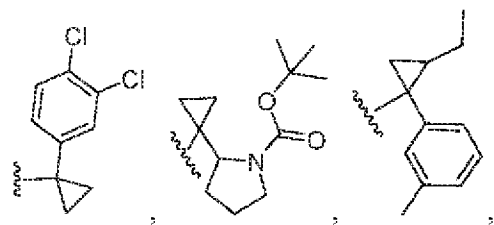
Вариант осуществления 17 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1-14, где Y представляет собой $NR^{10'}$.

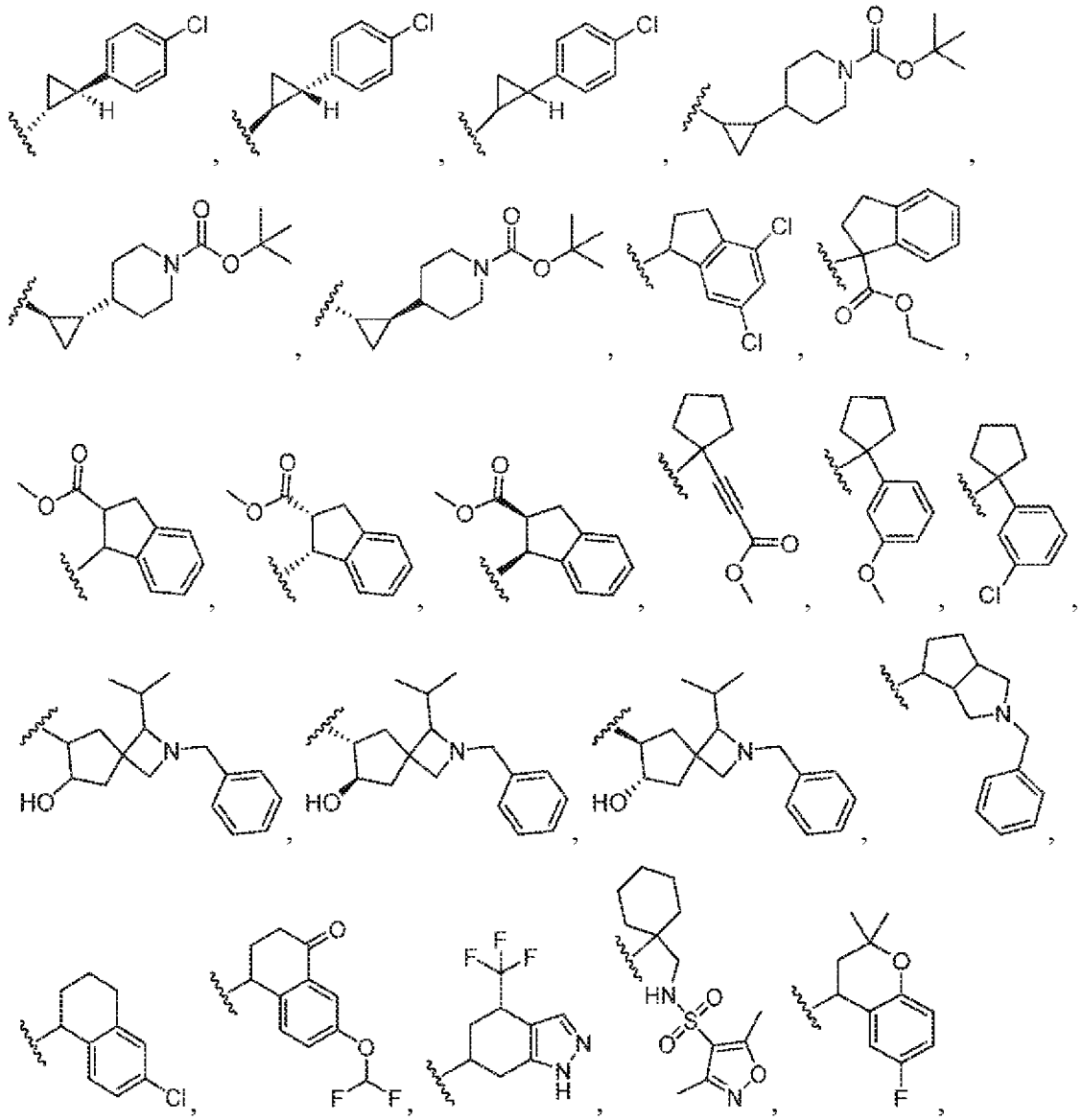
Вариант осуществления 18 предлагает соединение по Варианту осуществления 17,

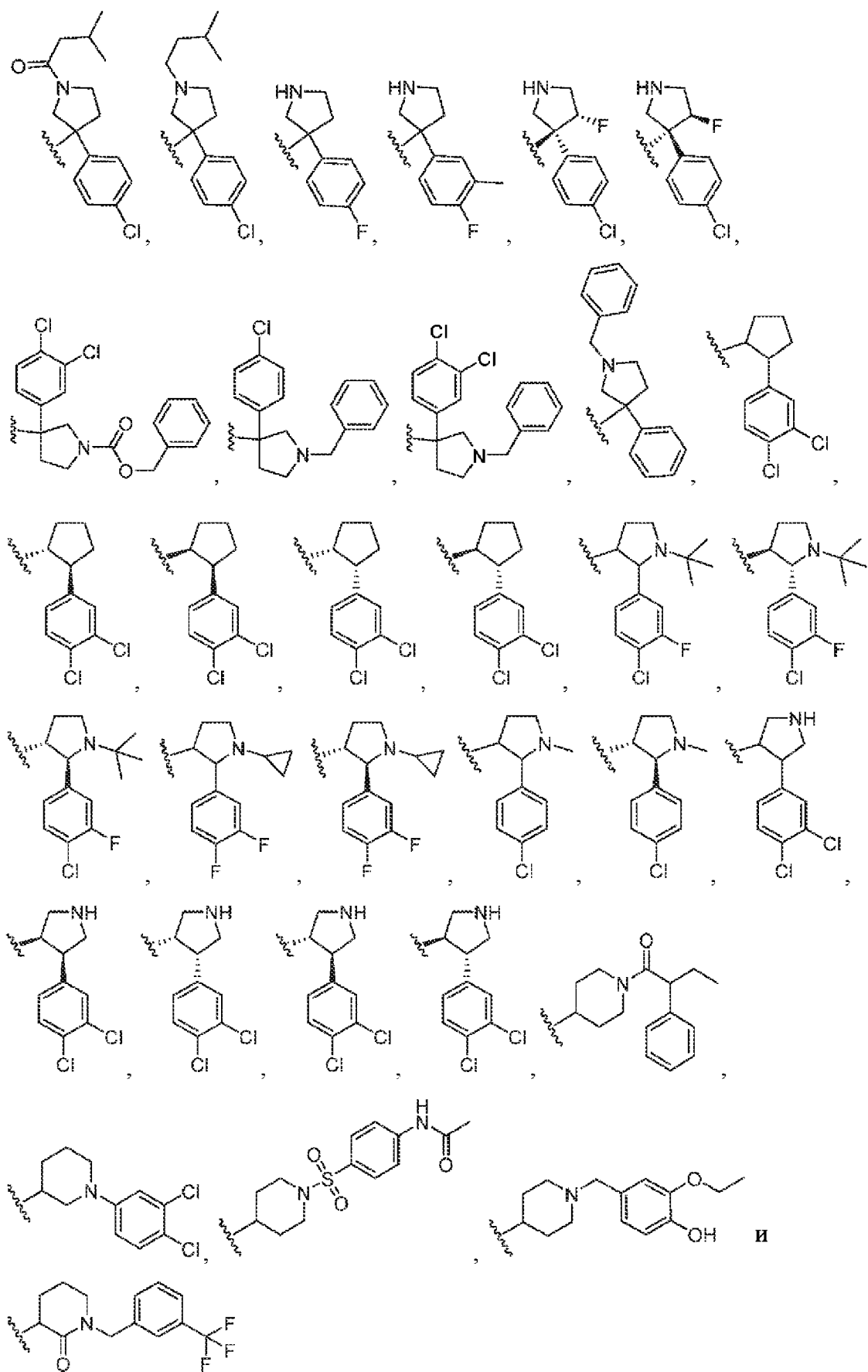
где $R^{10'}$ выбран из группы, состоящей из



Вариант осуществления 19 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 1, 3 и 9-12 где R^1 выбран из группы, состоящей из

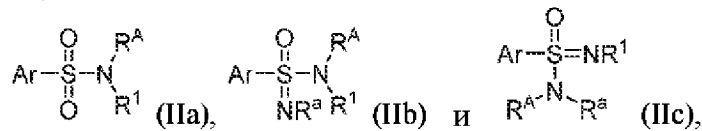






Вариант осуществления 20 предлагает соединение формулы (II), или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, выбранное из группы,

состоящей из:



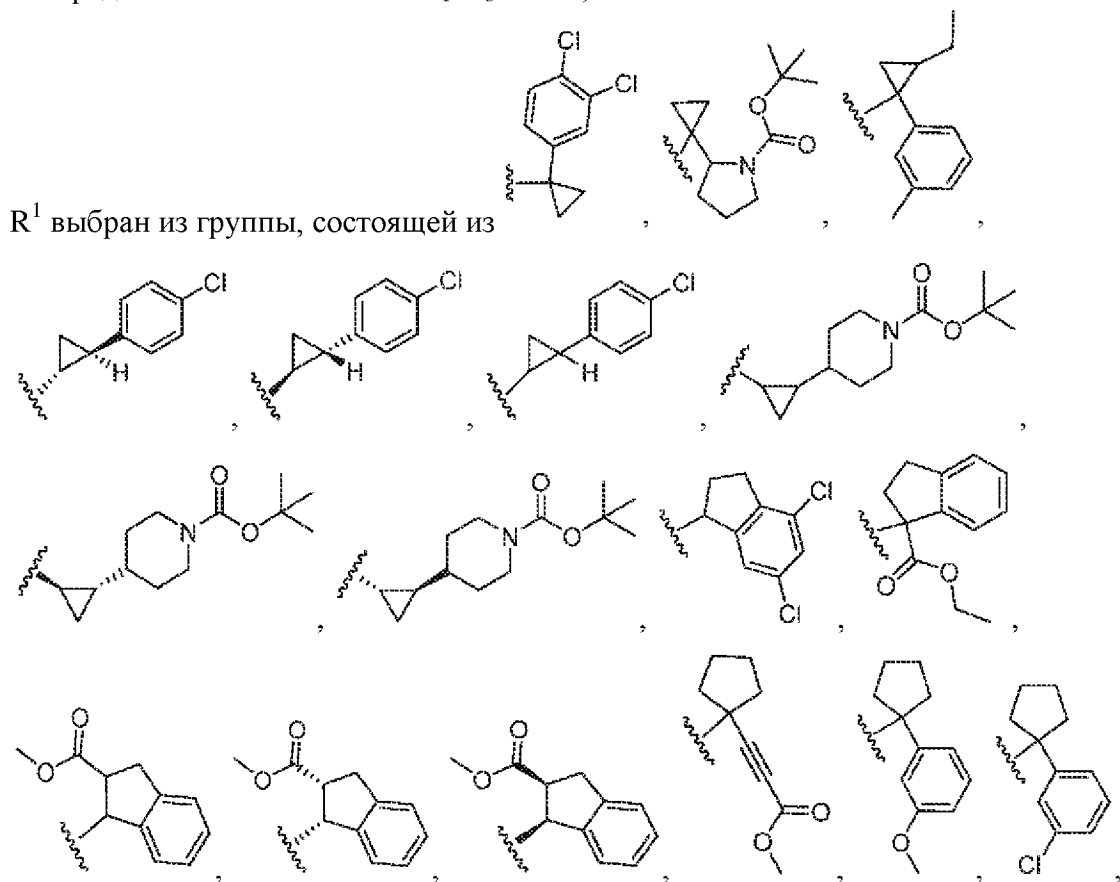
где:

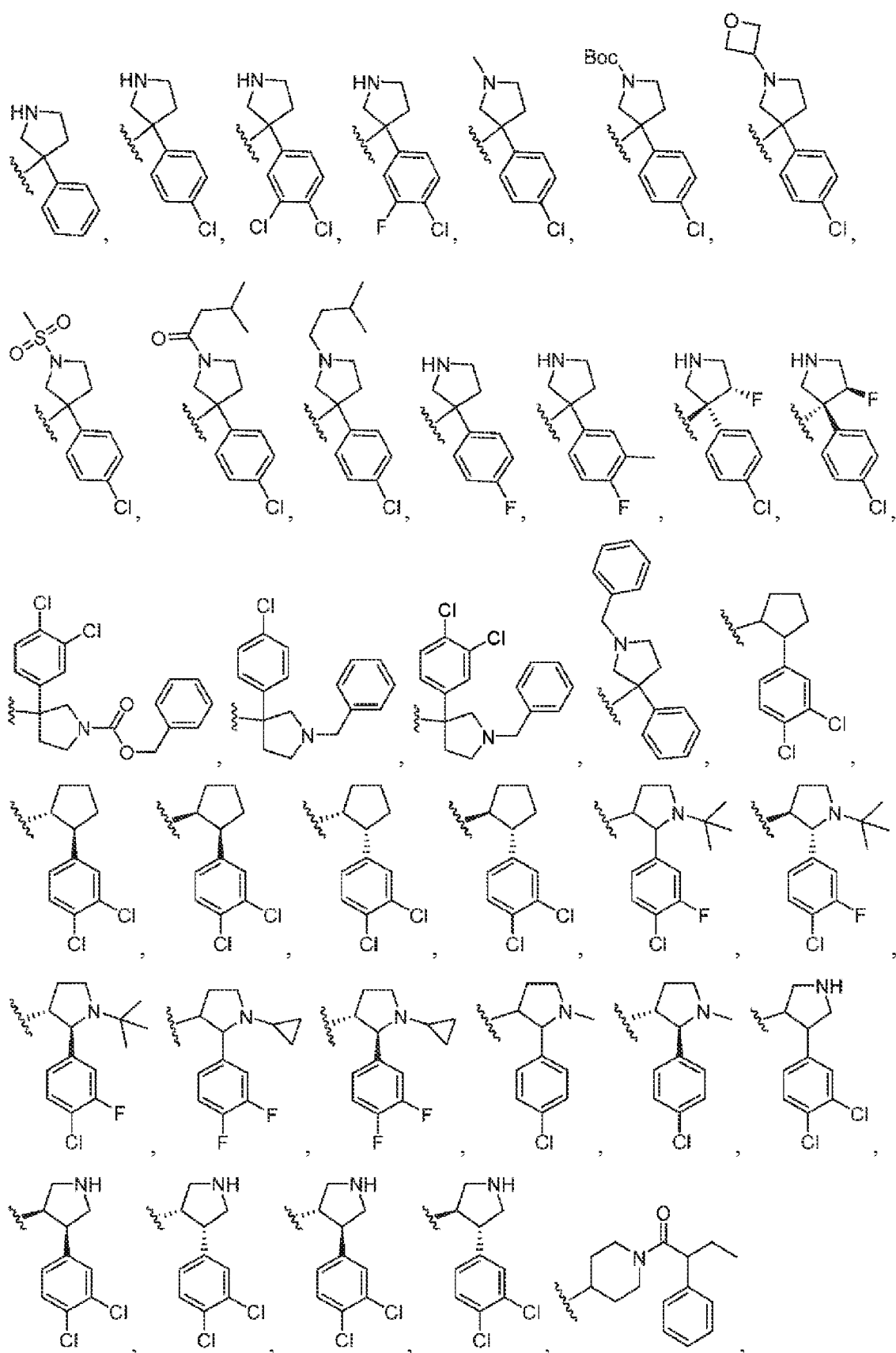
Ar представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₂-C₁₀ гетероарила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилокси, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

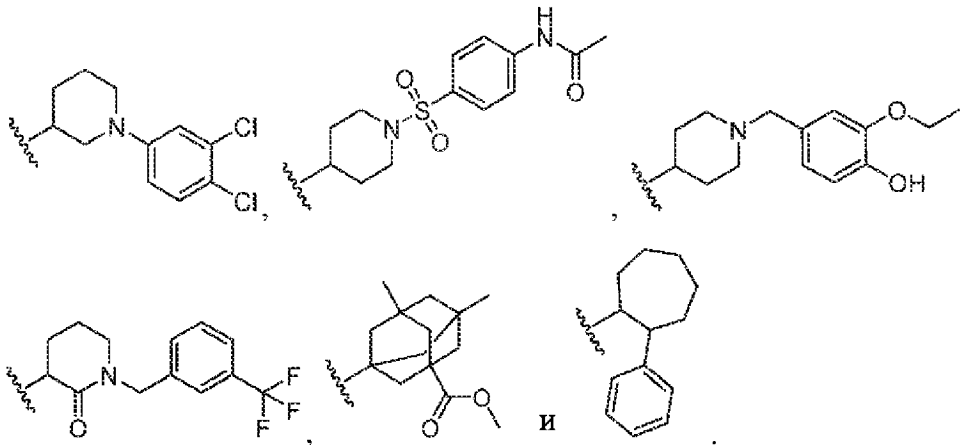
где каждый C₆-C₁₀ арильный, C₂-C₁₀ гетероарильный или C₆-C₁₀ арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a), и

где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

R^A представляет собой H или C₁-C₆ алкил; и

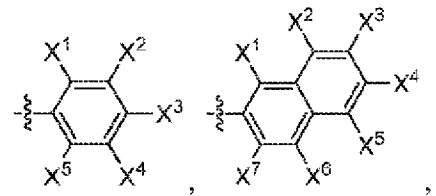




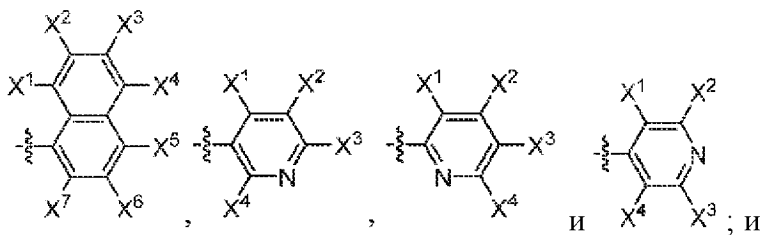


Вариант осуществления 21 предлагает соединение по Варианту осуществления 20, где R^A представляет собой H или Me.

Вариант осуществления 22 предлагает соединение по Варианту осуществления 20

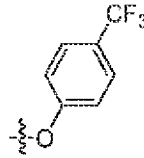


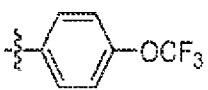
или 21, где Ag выбран из группы, состоящей из

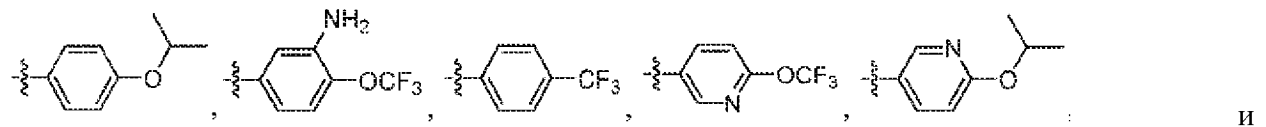


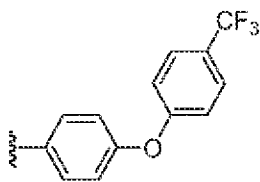
где $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, F, Cl, $N(R^a)(R^b)$, OR^b , $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, NH_2 , OH, NO_2 , C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси и фенила.

Вариант осуществления 23 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 20-22, где по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если

присутствует, выбран из группы, состоящей из CF_3 , NH_2 , $O(CH(CH_3)_2)$, OCF_3 и 

Вариант осуществления 24 предлагает соединение по любому из Вариантов осуществления 20-23, где Ag выбран из группы, состоящей из 





Вариант осуществления 25 предлагает соединение по Варианту осуществления 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

- N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-(2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-этокси-4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-хлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 метил 3-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопентил)пропиолата;
 N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-метоксифенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

3,5-диметил-N-((1-((4-
(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклогексил)метил)изоксазол-4-сульфонамида;
N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-
ил)бензолсульфонамида;
N-(2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-
(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(3-(4-хлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-
(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
(трифторметокси)бензолсульфонамида;
трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-
(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата;
N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-
(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-
(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;

N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 рац N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N'-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонамида;
 3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и
 N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

Вариант осуществления 26 предлагает соединение по Варианту осуществления 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-((1R,2R)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 4-((1R,2S)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 (R)-трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил (R)-3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2R,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6R,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6R,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((3R,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-
 сульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (R)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)пирролидин)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)ирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-фторфенил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-фторфенил)ирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;

N-((3R,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((3R,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)ирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(R)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида; и

(R)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

Вариант осуществления 27 предлагает соединение по Варианту осуществления 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

(S)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2S,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2S,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил

4-((1S,2S)-2-((4-

(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил

4-((1S,2R)-2-((4-

(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;

(S)-трет-бутил

2-(1-((4-

(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (S)-3-(фторметил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2S,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6S,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((6S,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-
 ил)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((3S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-
 сульфонамида;
 (S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (S)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 (S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;

N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((3S,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и

(S)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

Вариант осуществления 28 предлагает соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-(4-((4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)ацетамида;

метил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1R,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1R,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1S,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1S,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

N-(2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-(4-фторфеноксид)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(4-фторфеноксид)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-(4-фторфеноксид)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-(4-фторфеноксид)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

(R)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

(S)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((1R,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((1R,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((1S,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((1S,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;

N-(2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

этил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;

этил (R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;

этил (S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксилата;

метил 3,5-диметил-7-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)адамантан-1-карбоксилата;

N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-(4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4R,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4R,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-((4S,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида; и

4-(трифторметокси)-N-((4S,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-ил)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

В варианте осуществления 29 предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение любого из вариантов осуществления 1-28 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В варианте осуществления 30 предложен способ лечения, профилактики и/или облегчения заболевания, связанного с PP2A, у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из Вариантов осуществления 1-28 или фармацевтической композиции по Варианту осуществления 29.

В варианте осуществления 31 предложен способ по Варианту осуществления 30, где заболевание, связанное с PP2A, представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рака, диабета, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата солидных органов, болезни «трансплантат против хозяина», хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца.

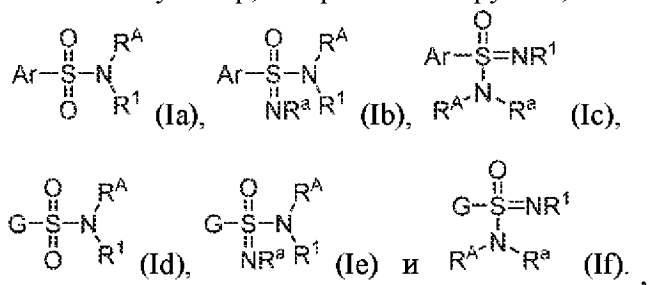
В варианте осуществления 32 предложен способ по Варианту осуществления 30 или 31, где субъектом является млекопитающее.

В варианте осуществления 33 предложен способ по Варианту осуществления 32, где млекопитающим является человек.

Описание каждого патента, заявки на патент и публикации, цитируемых в настоящем документе, включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Хотя это изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что другие варианты осуществления и варианты этого изобретения могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сути и объема изобретения. Предполагается, что приложенная формула изобретения включает все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, выбранное из группы, состоящей из:



где:

Ar представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₂-C₁₀ гетероарила, C₆-C₁₀ арила, C₆-C₁₀ арилокси, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

где каждый C₆-C₁₀ арильный, C₂-C₁₀ гетероарильный или C₆-C₁₀ арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a), и

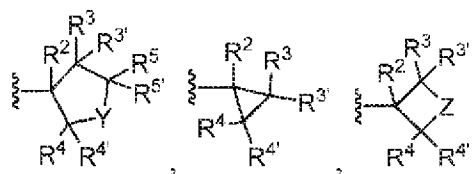
где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

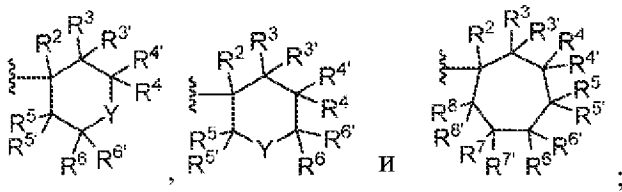
G представляет собой необязательно замещенный C₃-C₈ циклоалкил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, фенила, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

где фенил в G необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a), и

где два заместителя в G могут быть объединены с получением C₃-C₈ циклоалкила, который представляет собой спиро, конденсированный или мостиковый с C₃-C₈ циклоалкилом в G;

R¹ выбран из группы, состоящей из





R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, необязательно замещенного C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} гетероциклила, необязательно замещенного C_1-C_6 аминоалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкоксиалкила, необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, $-C(=O)OR^a$ и $-C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где каждый необязательный заместитель в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, C_1-C_3 галогеналкила, $-C(=O)OR^a$, $-S(=O)_2-C_6-C_{10}$ арила и $-S(=O)_2-C_2-C_{10}$ гетероарила;

$R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, гидроксила, C_1-C_4 галогеналкила, необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_6 гетероциклила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного фенокси,

где каждый необязательный заместитель в гетероциклиле, фениле или фенокси представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 алкокси, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, OH, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$,

где два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$, могут быть объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила и необязательно замещенного C_2-C_{10} гетероциклила,

где два соседних заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_3-C_8 циклоалкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} гетероциклила и необязательно замещенного фенила;

где два заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^8$ и $R^{8'}$, которые разделены двумя - пятью атомами углерода, могут быть объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием группы, выбранной из группы, состоящей из необязательно замещенного C_4-C_7 циклоалкила и необязательно замещенного C_4-C_8 гетероциклила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного бензила, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)R^b$ и $-S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила,

где каждый необязательный заместитель в фениле, бензиле или $-S(=O)_2$ -фениле

независимо представляет собой по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, гидроксила и -NH-C(=O)R^a;

R^{10'} выбран из группы, состоящей из фенила, бензила и -C(=O)-C₁-C₆ алкила, где бензил или фенил в R^{10'} замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃ галогеналкила, OH и N(R^a)(R^b), и где алкил в R^{10'} замещен по меньшей мере одним фенильным заместителем;

Y выбран из группы, состоящей из C(R^a)(R^a), C=O, NR¹⁰, NR^{10'} и O,

где если Y представляет собой C(R^a)(R^a) и R² представляет собой необязательно замещенный фенил, то Ag содержит C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, замещенный по меньшей мере одним трифторметокси заместителем;

Z выбран из группы, состоящей из C=O, NR¹⁰, NR^{10'}, O и S;

R^A представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

каждый случай R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆ алкила, бензила и C₆-C₁₀ арила; и

каждый случай R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, необязательно замещенного C₁-C₆ алкила, необязательно замещенного бензила, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного нафтила, где C₁-C₆ алкил, бензил, фенил или нафтил в R^b независимо необязательно замещен по меньшей мере одним, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, галогена, OH, CN, NO₂, C(=O)OR^a и C(=O)N(R^a)(R^a);

где в (Ia), (Ib) и (Ic), применяется по меньшей мере одно из следующих:

а) R² представляет собой фенил или C₂-C₁₀ гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси и C₁-C₆ алкила;

б) по меньшей мере один из R³ и R^{3'} представляет собой фенил или C₂-C₁₀ гетероарил, где фенил или гетероарил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси и C₁-C₆ алкила;

с) по меньшей мере один из R³, R^{3'}, R⁴ и R^{4'} представляет собой фенил или C₂-C₁₀ гетероарил, где фенил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, OH, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси и C₁-C₆ алкила, где один из Y и Z присутствует и один из Y и Z выбран из группы, состоящей из C=O, NR¹⁰ и O, где R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₆ циклоалкила, фенила, необязательно замещенного бензила, -C(=O)OR^b, -C(=O)R^b, -S(=O)₂-необязательно замещенного фенила;

д) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из R³, R^{3'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸ и R^{8'}, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C₃-C₈ циклоалкила или C₂-C₆ гетероциклила, где циклоалкил или

гетероциклил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$,

е) два соседних заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_{10} гетероциклила или фенила, где циклоалкил, гетероциклил или фенил замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

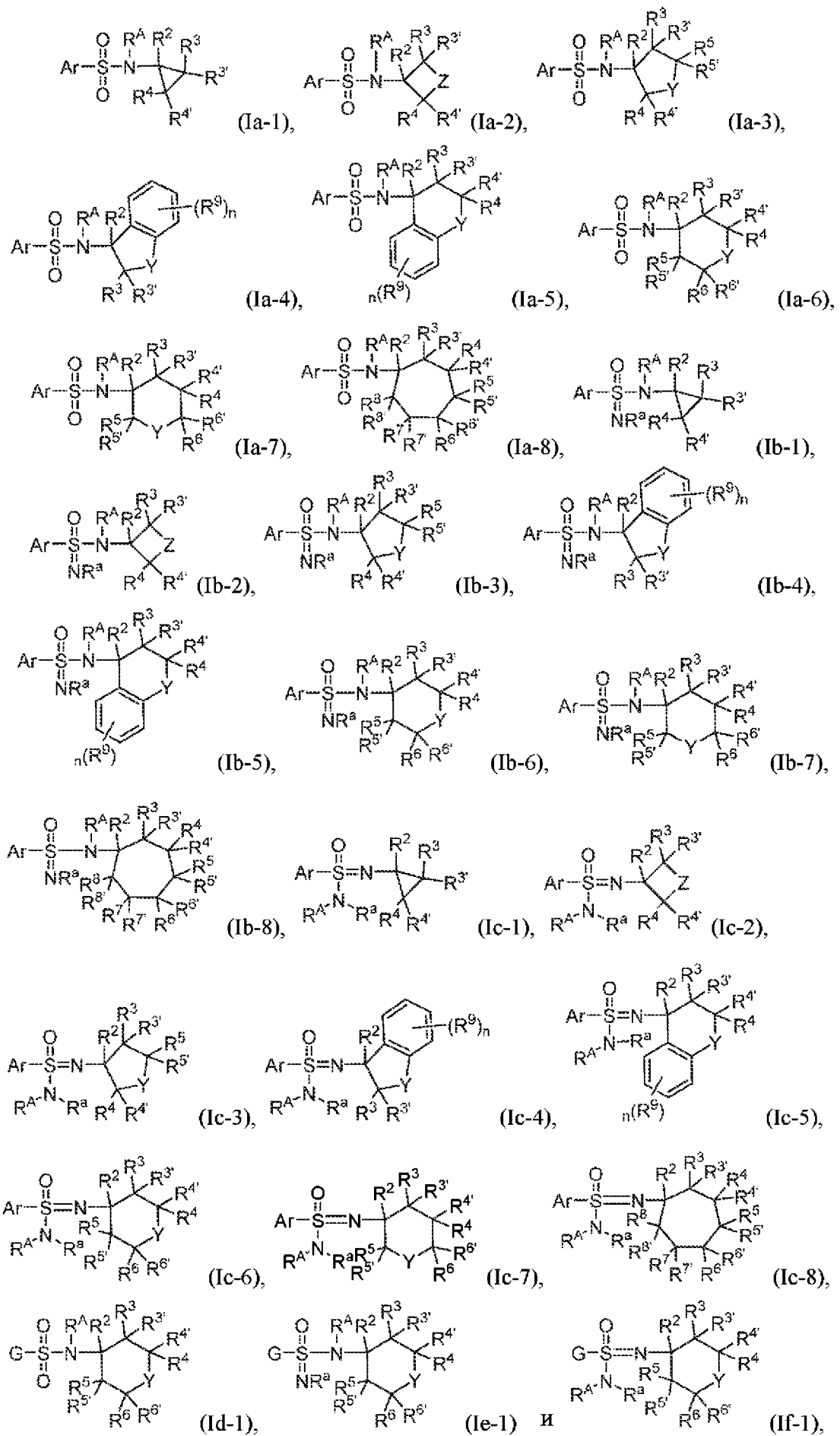
ф) два присоединенных к одному и тому же атому заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$, объединены с атомом углерода, с которым они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила или C_2-C_6 гетероциклила, и два соседних заместителя, выбранные из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$, объединены с атомами углерода, с которыми они связаны, с образованием C_3-C_8 циклоалкила, C_2-C_{10} гетероциклила или фенила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила или фенила независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_1-C_3 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, $N(R^a)(R^a)$, OR^a , $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$ и $C(=O)N(R^a)(R^a)$;

г) Y представляет собой $N(R^{10'})$, и каждый из $R^4, R^{4'}, R^6$ и $R^{6'}$, если присутствует, независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 алкила, гидроксила, C_1-C_4 галогеналкила, фенила и фенокси;

h) по меньшей мере один из $R^2, R^3, R^{3'}, R^4$ и $R^{4'}$ представляет собой необязательно замещенный C_3-C_8 циклоалкил или C_2-C_{10} гетероциклил, где каждый необязательный заместитель в циклоалкиле или гетероциклоалкиле независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, OR^a , $N(R^a)(R^b)$, $C(=O)R^a$ и $C(=O)OR^a$; и

i) R^2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_2-C_6 аминоалкила и необязательно замещенного C_2-C_6 алкинила, где каждый необязательный заместитель галогеналкил, аминоалкил и алкинил в R^2 представляет собой один, выбранный из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси, галогена, $C(=O)R^a$, $C(=O)OR^a$, $C(=O)N(R^a)(R^a)$, $S(=O)_2$ -необязательно замещенного фенила и $S(=O)_2$ -необязательно замещенного C_2-C_{10} гетероарила.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



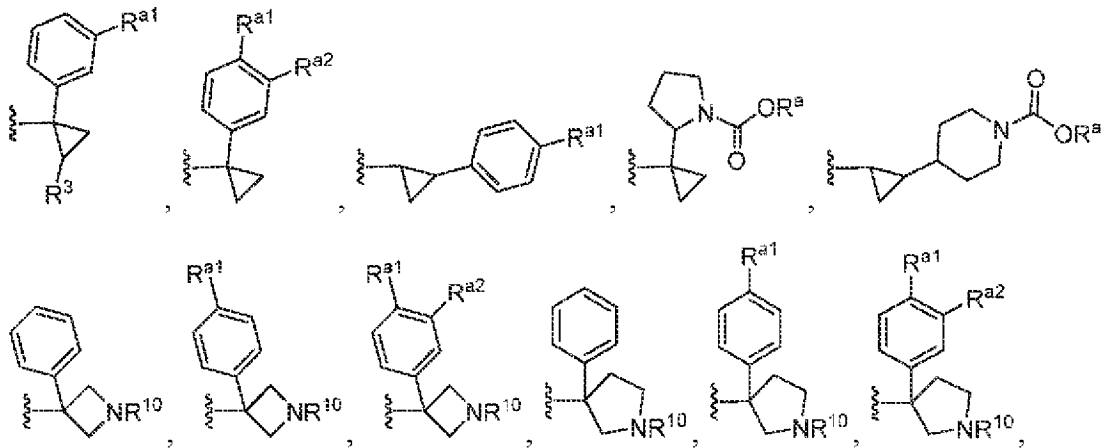
где:

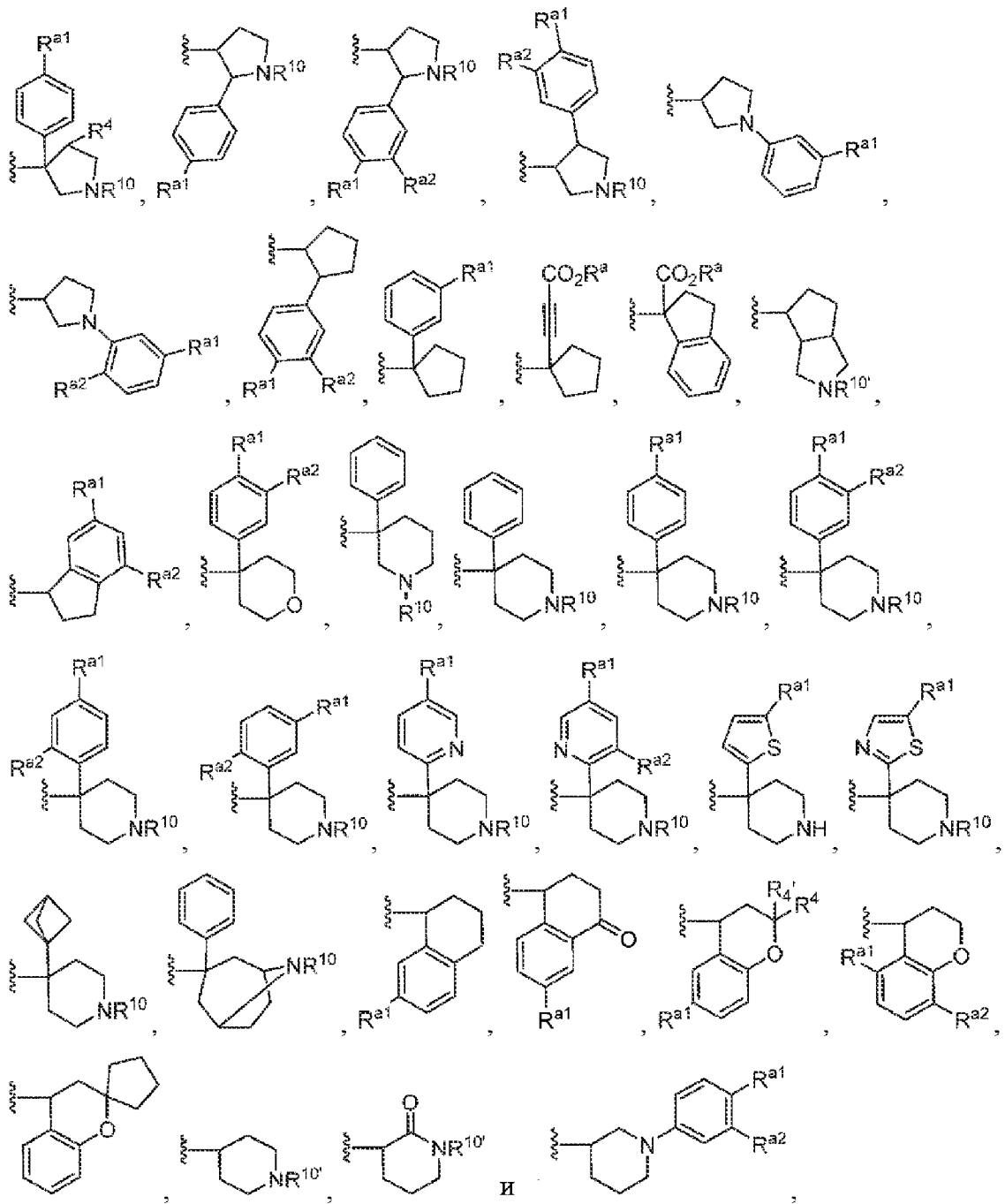
каждый случай R^9 независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1-C_3 алкокси и C_1-C_3 галогеналкокси; и

n равно целому числу, выбранному из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

3. Соединение по п. 1 или 2, где R^A выбран из группы, состоящей из H и Me.

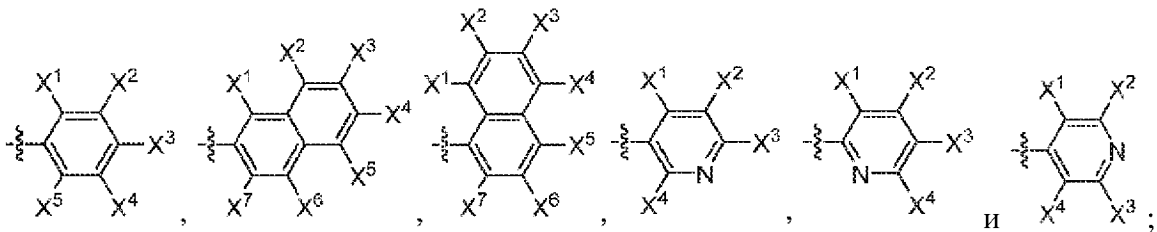
4. Соединение по п. 1 или 3, где R^1 выбран из группы, состоящей из





где R^{a1} и R^{a2} каждый независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_3 галогеналкокси.

5. Соединение по любому пп. 1-4, где Ag выбран из группы, состоящей из



где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 и X^7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, F, Cl, $N(R^a)(R^b)$, OR^b , $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, NH_2 , OH, NO_2 , C_1 - C_3 галогеналкила, C_1 - C_3 галогеналкокси и фенила.

(s) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-3), где по меньшей мере четыре из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5$ и $R^{5'}$ представляют собой H;

(t) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-4), где по меньшей мере один из R^3 и $R^{3'}$ представляет собой H;

(u) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-5), где по меньшей мере два из $R^3, R^{3'}, R^4$ и $R^{4'}$ представляют собой H;

(v) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-6), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H;

(w) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-7), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H;

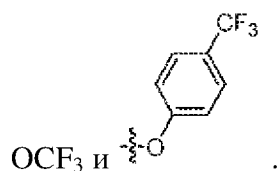
(x) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic-8), где по меньшей мере десять из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6, R^{6'}, R^7, R^{7'}, R^8$ и $R^{8'}$ представляют собой H;

(y) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H;

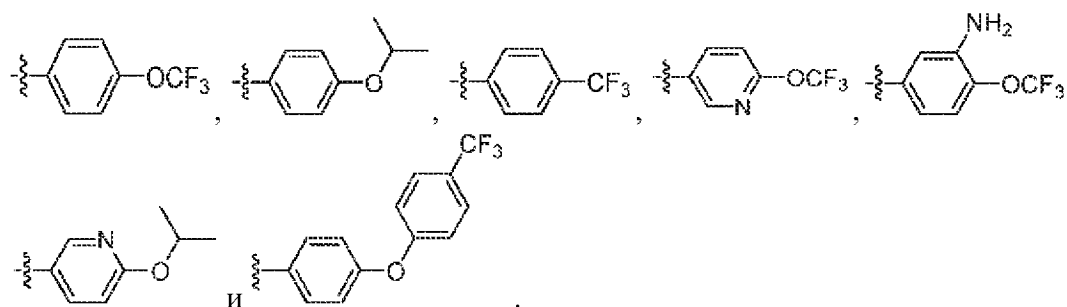
(z) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H; и

(aa) соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If-1), где по меньшей мере шесть из $R^3, R^{3'}, R^4, R^{4'}, R^5, R^{5'}, R^6$ и $R^{6'}$ представляют собой H.

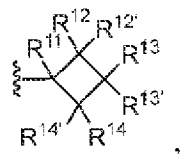
7. Соединение по любому из пп. 5-6, где по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из $CF_3, NH_2, O(CH(CH_3)_2)$,



8. Соединение по любому из пп. 1-7, где Ar выбран из группы, состоящей из



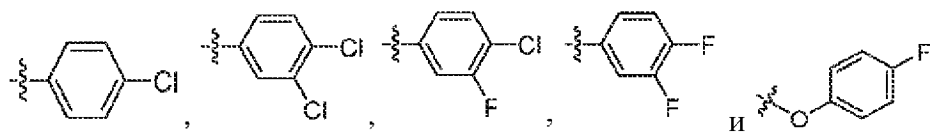
9. Соединение по п. 1 или 2, где G представляет собой:



где:

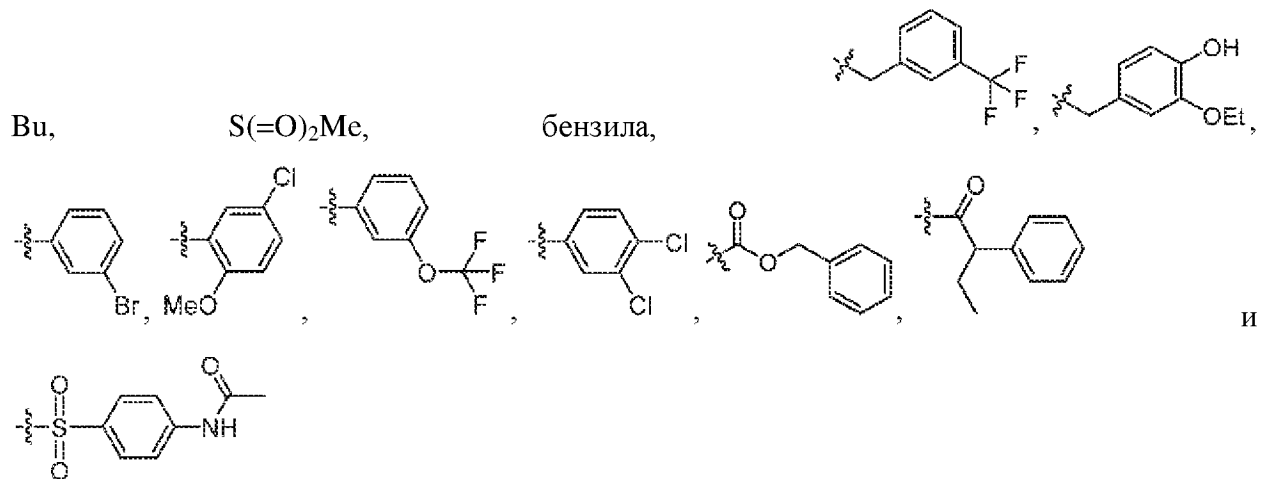
$R^{11}, R^{12}, R^{12'}, R^{13}, R^{13'}, R^{14}$ и R^{14}' каждый независимо выбран из группы, состоящей

14. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-13, где по меньшей мере один из R^3 , R^3' , R^4 , R^4' , R^5 , R^5' , R^6 , R^6' , R^7 , R^7' , R^8 и R^8' , если присутствует, выбран из группы, состоящей из: метила, трифторметила, гидроксила, фтора, $-C(=O)OMe$, Ph,



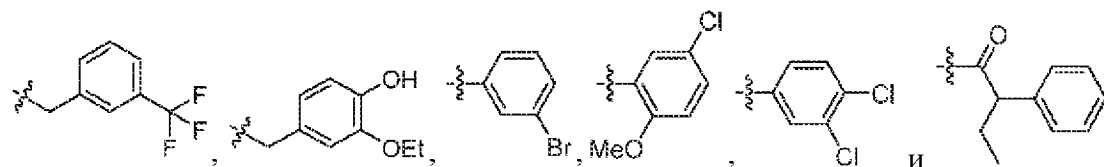
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где Y представляет собой NR^{10} .

16. Соединение по п. 15, где R^{10} выбран из группы, состоящей из H, метила, 3-метилбутила, *трет*-бутила, циклопропила, 3-оксетанила, $-C(=O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)Ot$ -

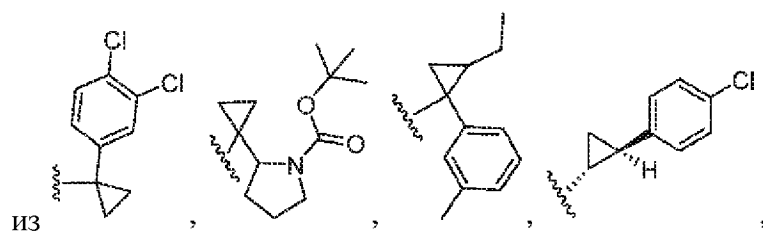


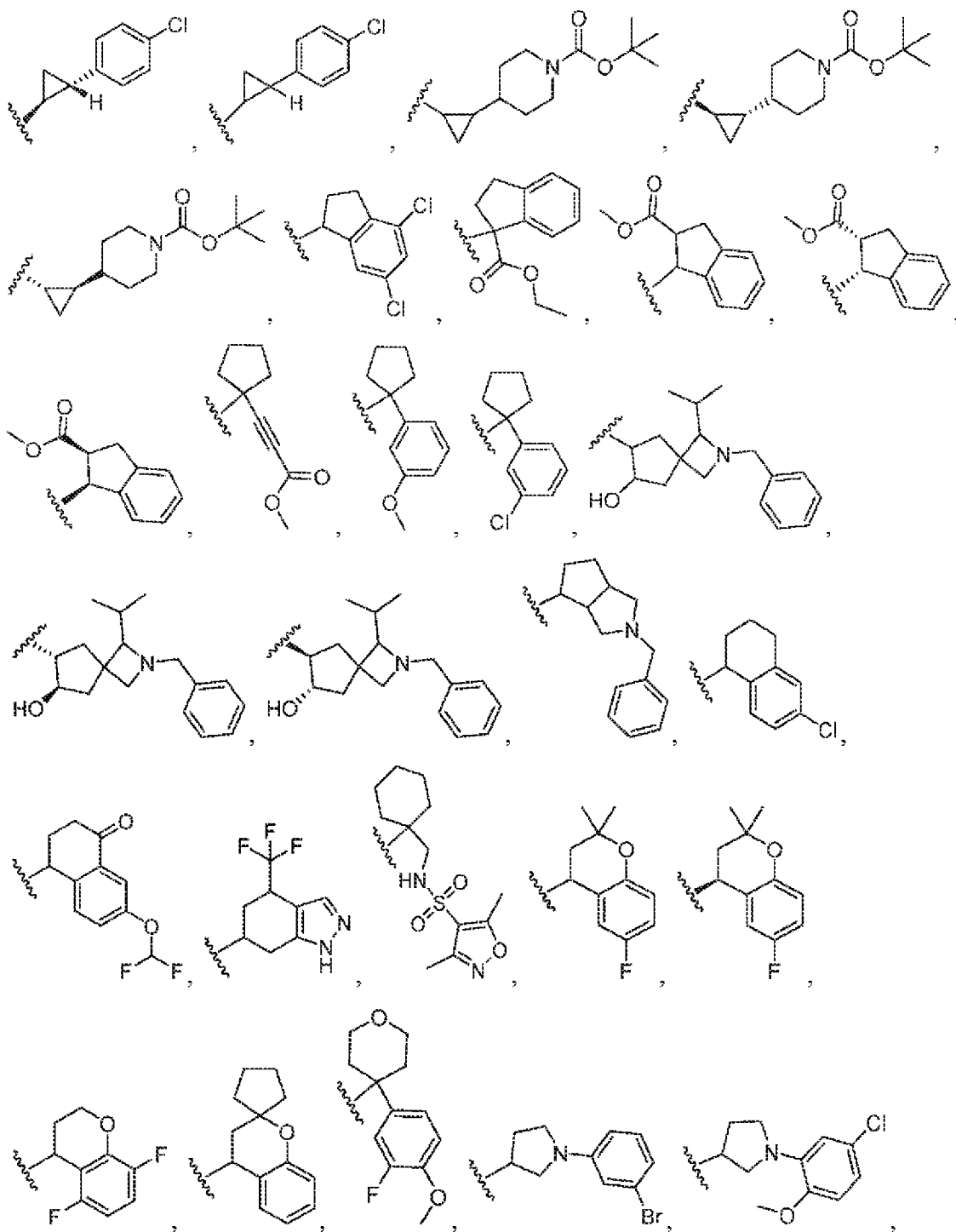
17. Соединение по любому из пп. 1-14, где Y представляет собой $NR^{10'}$.

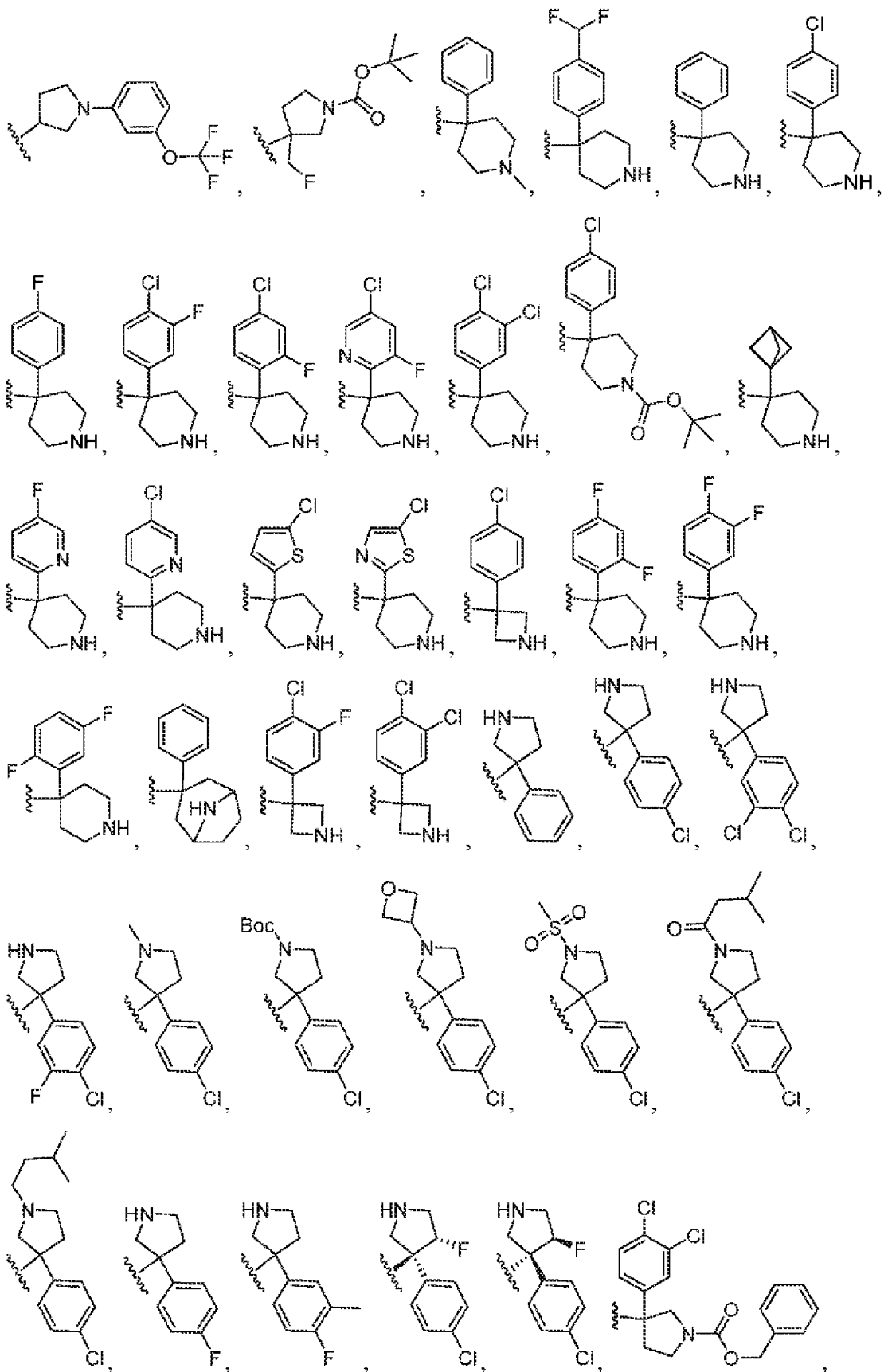
18. Соединение по п. 17, где $R^{10'}$ выбран из группы, состоящей из

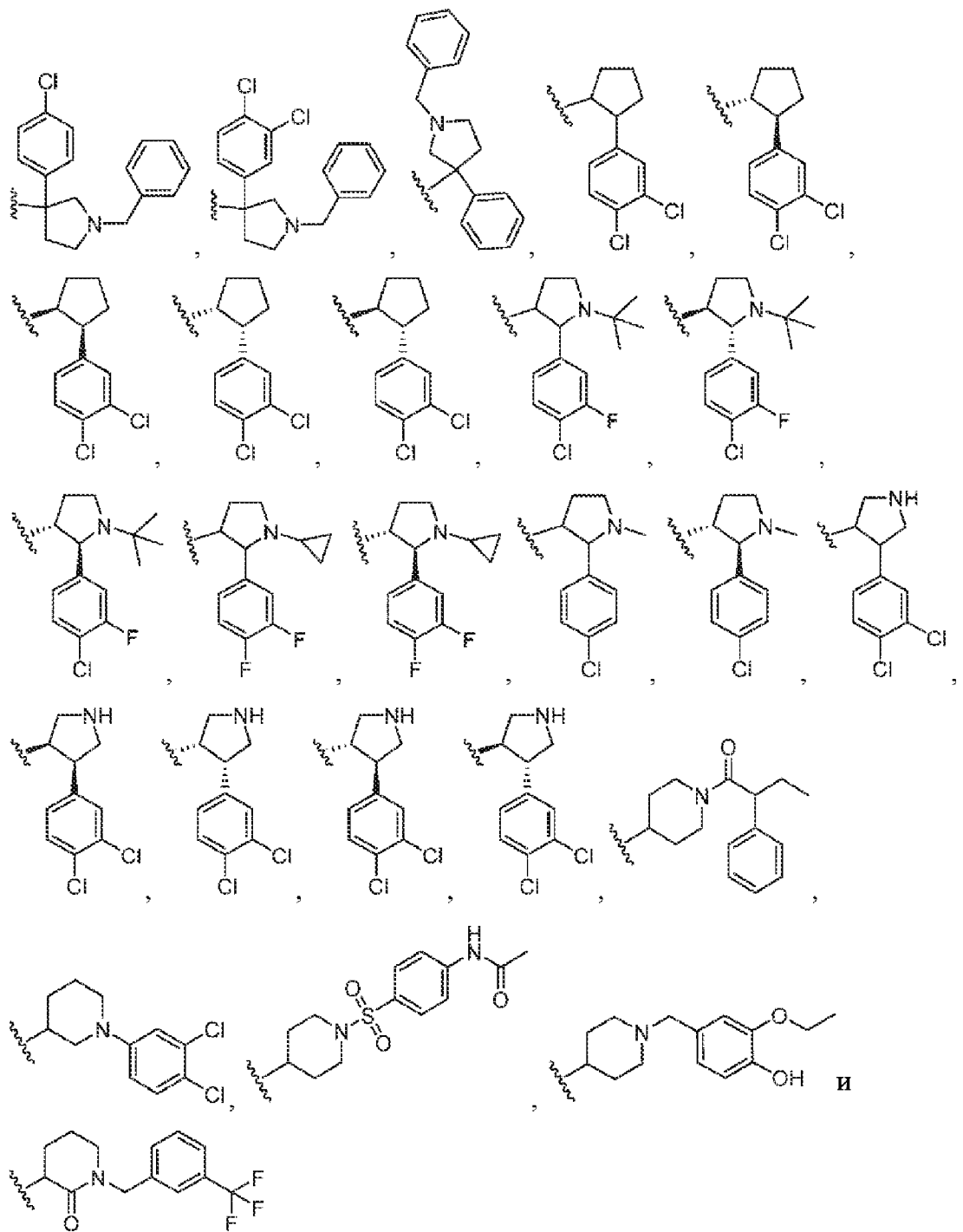


19. Соединение по любому из пп. 1, 3 и 9-12 где R^1 выбран из группы, состоящей

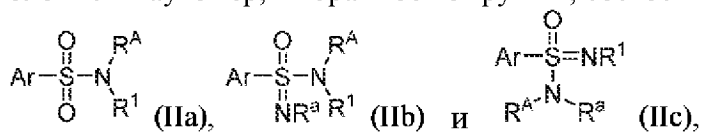








20. Соединение формулы (II), или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер, изотополог или таутомер, выбранное из группы, состоящей из:



где:

Ar представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₂-C₁₀ гетероарил, который необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ аминоалкила, C₁-C₆ гидроксилалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₂-C₁₀ гетероарила, C₆-C₁₀

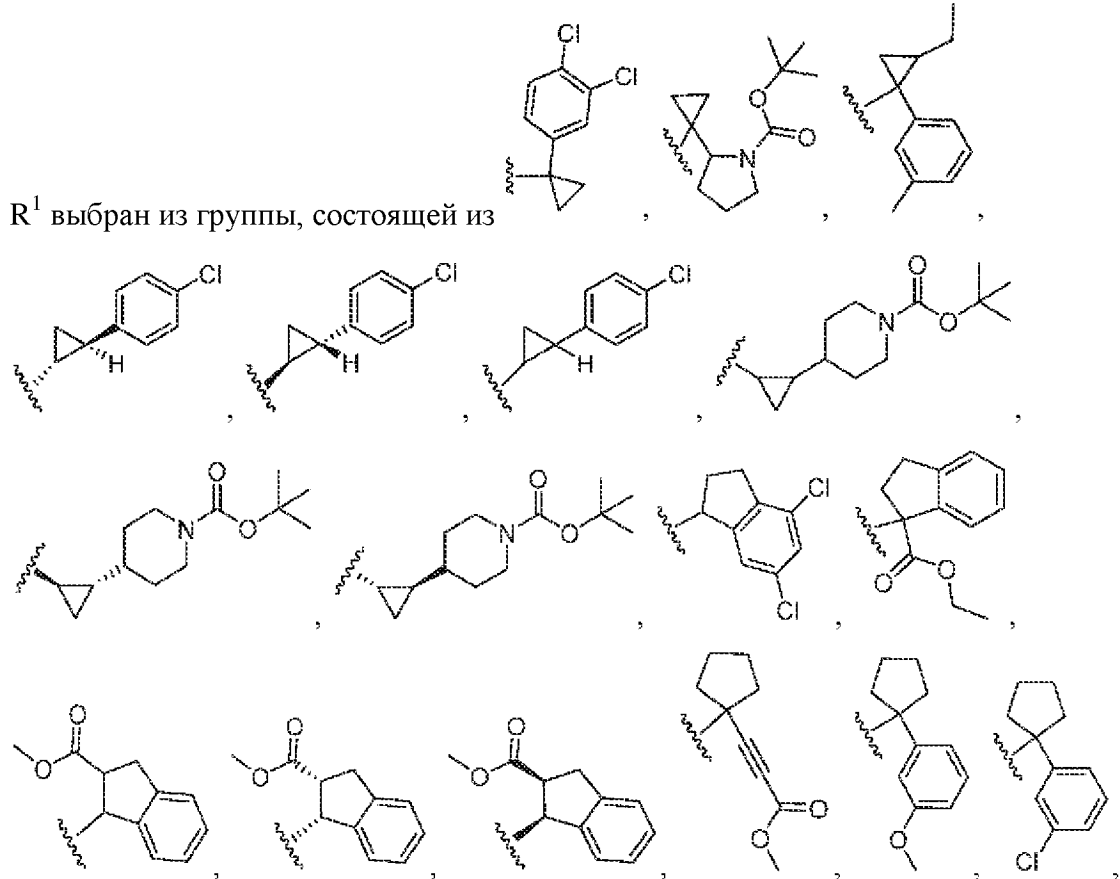
арила, C₆-C₁₀ арилокси, галогена, OH, NH₂, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

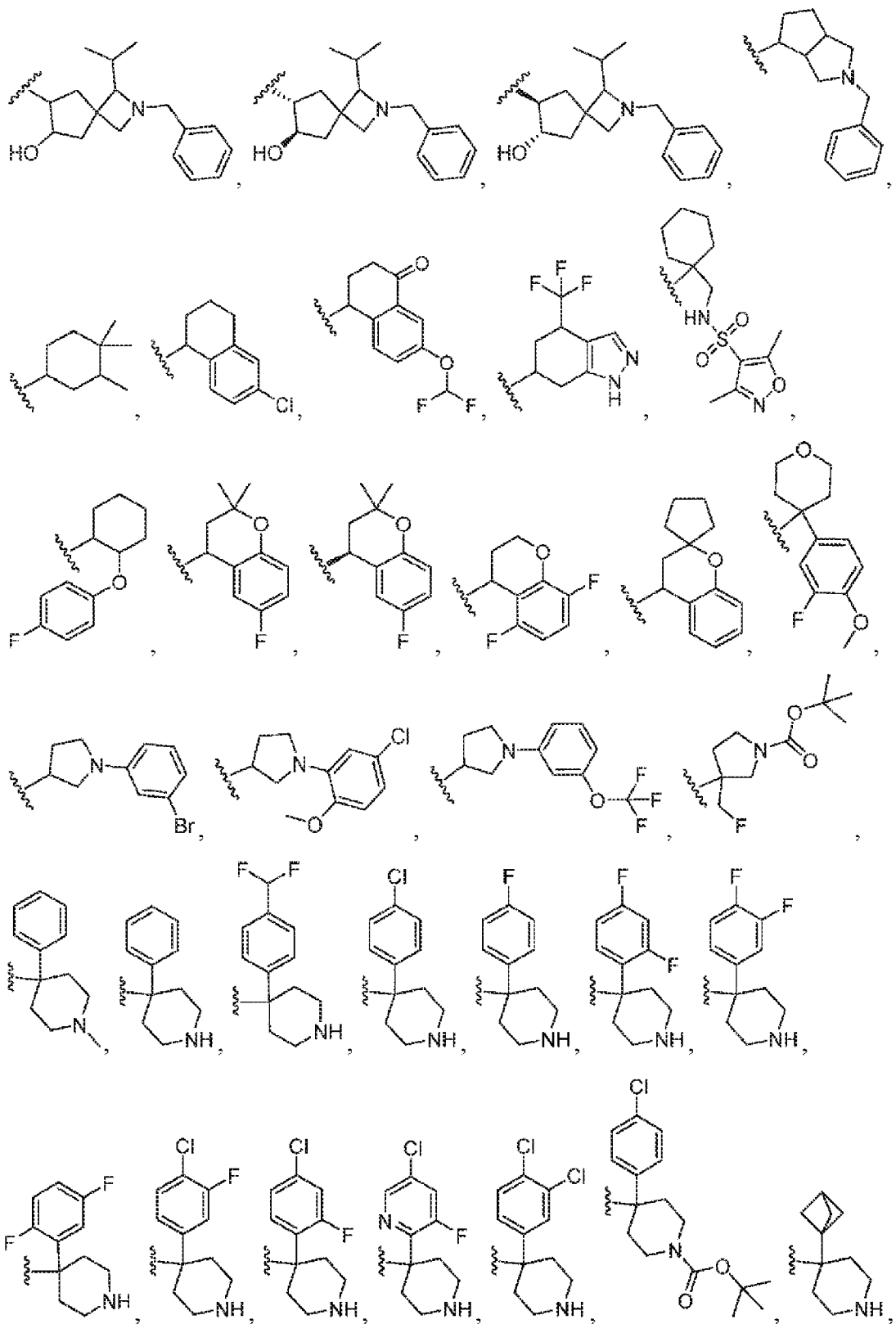
где каждый C₆-C₁₀ арильный, C₂-C₁₀ гетероарильный или C₆-C₁₀ арилокси заместитель в Ar независимо необязательно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ галогеналкокси, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, -C(=O)OR^a и -C(=O)N(R^a)(R^a),

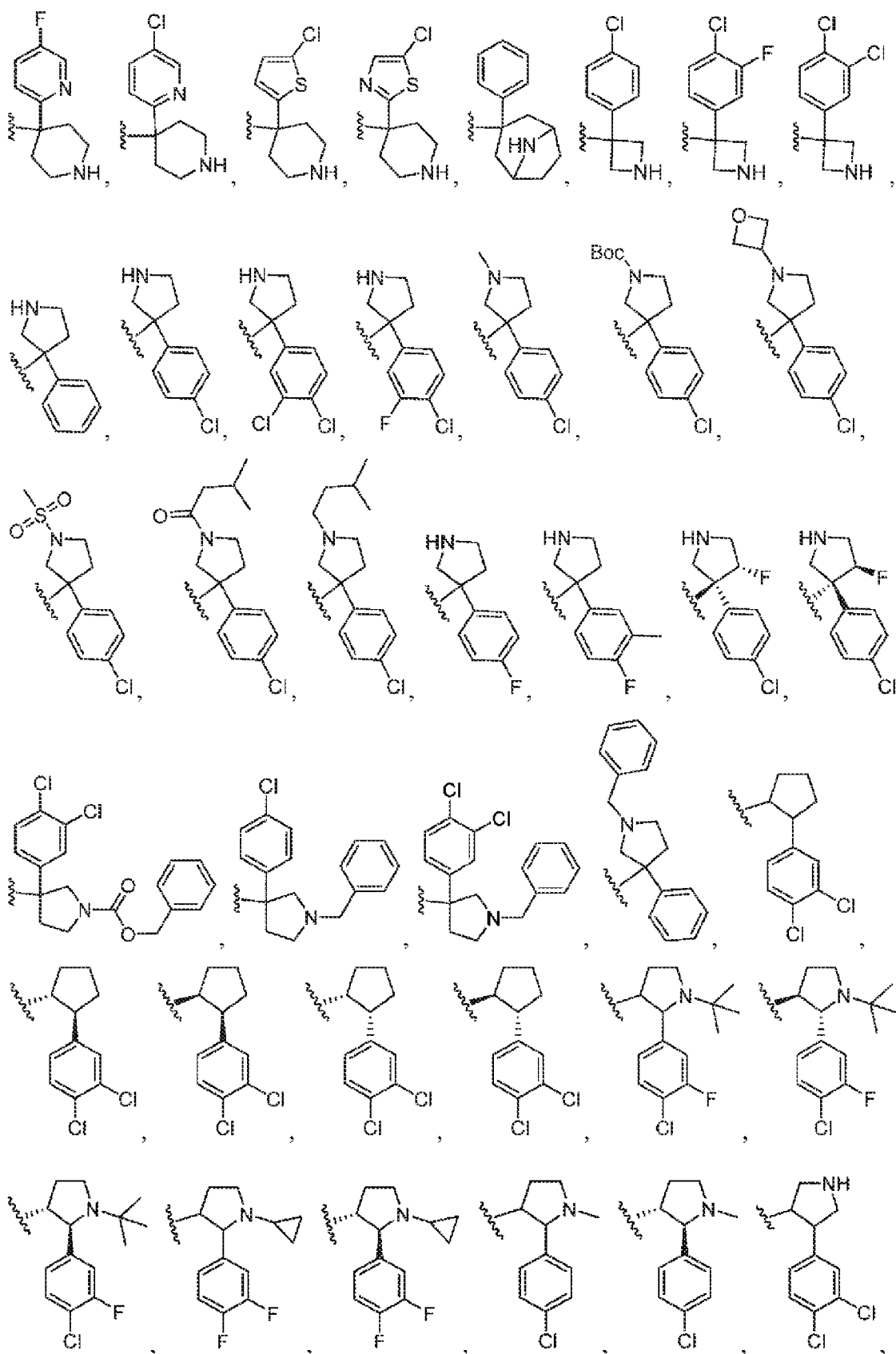
и

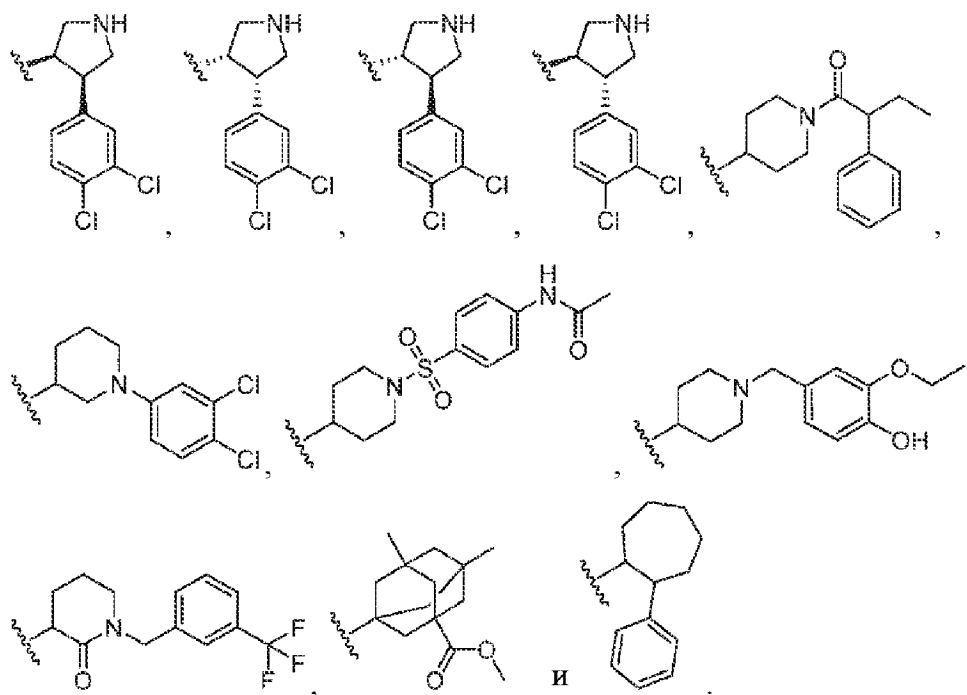
где два соседних заместителя Ar могут быть объединены с получением 5-8-членного кольца, которое конденсировано с Ar;

R^A представляет собой H или C₁-C₆ алкил; и



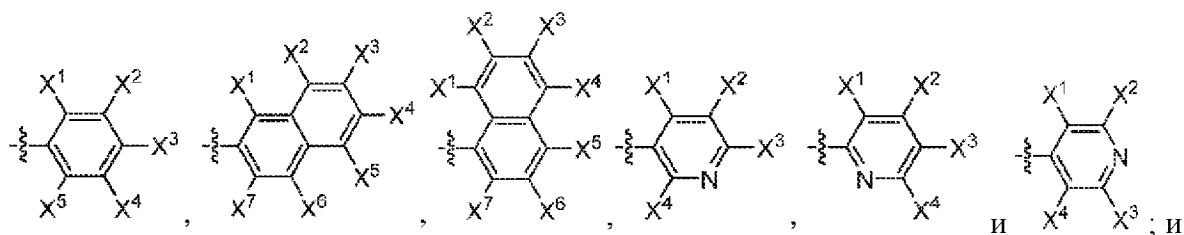






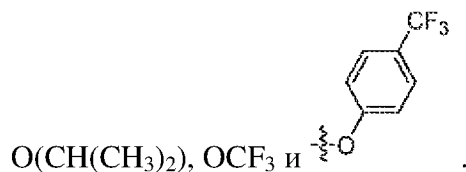
21. Соединение по п. 20, где R^A представляет собой H или Me.

22. Соединение по п. 20 или 21, где Ag выбран из группы, состоящей из

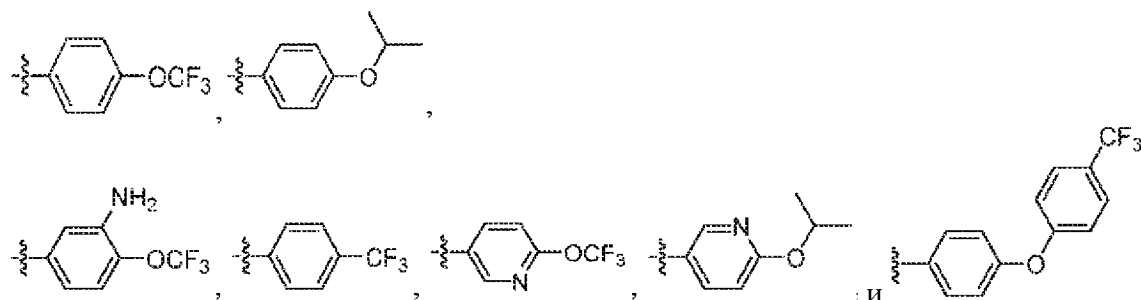


где $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, F, Cl, $N(R^a)(R^b)$, OR^b , $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)N(R^a)(R^a)$, NH_2 , OH, NO_2 , C_1-C_3 галогеналкила, C_1-C_3 галогеналкокси и фенила.

23. Соединение по любому из пп. 20-22, где по меньшей мере один из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6$ и X^7 , если присутствует, выбран из группы, состоящей из CF_3 , NH_2 ,



24. Соединение по любому из пп. 20-23, где Ag выбран из группы, состоящей из



25. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил 4-(2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;

N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-(3-этокси-4-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил 3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;

N-(1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(4-(3-фтор-4-метоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-(3-хлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

метил 3-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопентил)пропиолата;

N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-(3-метоксифенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

3,5-диметил-N-((1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклогексил)метил)изоксазол-4-сульфонамида;

N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;

N-(2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(3,4-дихлорфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-(4-хлорфенил)-4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-карбоксилата;
 N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлор-3-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)азетидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-фенилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 N-(1-метил-4-фенилпиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;
 N-(4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-

- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(бицикло[1,1,1]пентан-1-ил)пиперидин-4-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 3-(4-хлорфенил)-3-((4-
- (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлортиазол-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-фторфенил)пиперидин-4-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 рац N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(3,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,4-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-
- (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(2,5-дифторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-(4-(5-хлортиофен-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлор-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N'-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметил)бензолсульфонамида;
 N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-сульфонамида;
 3-амино-N-(4-(4-хлорфенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и
 N-(4-(4-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

26. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:

(R)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-((1R,2R)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 4-((1R,2S)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 (R)-трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (R)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (R)-3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2R,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2R,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((6R,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((6R,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2R,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2R,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((3R,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-
 (трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-
 сульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (R)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-
 (трифторметокси)фенил)пирролидин)пирролидин-1-карбоксилат;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;

(R)-N-(3-(4-фторфенил)ирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;
 N-((3R,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((3R,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)ирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)ирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;
 (R)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида; и
 (R)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

27. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из:
 (S)-N-(6-фтор-2,2-диметилхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3S)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-1-(трет-бутил)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил 4-((1S,2S)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил 4-((1S,2R)-2-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата;
 (S)-трет-бутил 2-(1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)циклопропил)пирролидин-1-карбоксилата;
 (S)-N-(6-(дифторметокси)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 трет-бутил (S)-3-(фторметил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;
 N-((2S,3S)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((2S,3R)-1-циклопропил-2-(3,4-дифторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(2-оксо-1-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(спиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-бензил-3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-фенилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(4,6-дихлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((6S,7S)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((6S,7R)-2-бензил-7-гидрокси-1-изопропил-2-азаспиро[3,4]октан-6-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2S,3S)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((2S,3R)-2-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-(3,4-дихлорфенил)пиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-(2-фенилбутаноил)пиперидин-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-4-(трифторметокси)-N-(1-(3-(трифторметокси)фенил)пирролидин-3-ил)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-этил-1-(m-толил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-(5-хлор-2-метоксифенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(5,8-дифторхроман-4-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-(4-хлорфенил)циклопропил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-(3-бромфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-бензил 3-(3,4-дихлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;

N-((3S,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;

(S)-N-(1-бензил-3-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(4-(трифторметил)феноксид)бензолсульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-(трифторметокси)пиридин-3-сульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N'-метил-4-(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-метилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

трет-бутил (S)-3-(4-хлорфенил)-3-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-изопентилпирролидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-изопропоксибензолсульфонамида;

N-((3S,4S)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((3S,4R)-3-(4-хлорфенил)-4-фторпирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-6-изопропоксипиридин-3-сульфонамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)-1-(3-метилбутаноил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-((S)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-((R)-3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонимидамида;

(S)-N-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)-N-метил-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-N-(3-фенилпиперидин-3-ил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

(S)-3-амино-N-(3-(4-фторфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида; и

(S)-3-амино-N-(3-(4-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-ил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

28. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-(4-((4-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)пиперидин-1-

ил)сульфонил)фенил)ацетамида;

метил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1R,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1R,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1S,2S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

метил (1S,2R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-2-карбоксилата;

N-(2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2R)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1R,2S)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2S)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

N-((1S,2R)-2-(4-фторфенокси)циклогексил)-4-

(трифторметокси)бензолсульфонамида;

4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 (R)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 (S)-4-(трифторметокси)-N-(3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((1R,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((1R,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((1S,3S)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((1S,3R)-3,4,4-триметилциклогексил)бензолсульфонамида;
 N-(2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2R)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1R,2S)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2S)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 N-((1S,2R)-2-фенилциклопентил)-4-(трифторметокси)бензолсульфонамида;
 этил 1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
 карбоксилата;
 этил (R)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
 карбоксилата;
 этил (S)-1-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
 карбоксилата;
 метил 3,5-диметил-7-((4-(трифторметокси)фенил)сульфонамидо)адамантан-1-
 карбоксилата;
 N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (R)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 (S)-N-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-4-
 (трифторметокси)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-(4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-
 ил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((4R,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-
 6-ил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((4R,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-
 ил)бензолсульфонамида;
 4-(трифторметокси)-N-((4S,6S)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-
 ил)бензолсульфонамида; и
 4-(трифторметокси)-N-((4S,6R)-4-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-6-
 ил)бензолсульфонамида;
 или его соль, сольват, изотополог или таутомер.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-28 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

30. Способ лечения, профилактики и/или облегчения заболевания, связанного с

PP2A, у субъекта, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или фармацевтической композиции по п. 29.

31. Способ согласно п. 30, отличающийся тем, что заболевание, связанное с PP2A, представляет собой по меньшей мере одно заболевание, выбранное из группы, состоящей из рака, диабета, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата солидных органов, болезни «трансплантат против хозяина», хронической обструктивной болезни легких (COPD), неалкогольной жировой болезни печени, аневризмы брюшной аорты, хронического заболевания печени, сердечной недостаточности, нейродегенеративных заболеваний и гипертрофии сердца.

32. Способ по п. 30 или 31, отличающийся тем, что субъектом является млекопитающее.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что млекопитающим является человек.