

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393222 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.22(22) Дата подачи заявки
2022.07.08

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АНГИОТЕНЗИНА II

(31) 2109946.0; 2202664.5

(32) 2021.07.09; 2022.02.25

(33) GB

(86) PCT/GB2022/051760

(87) WO 2023/281271 2023.01.12

(71) Заявитель:
ВИКОР ФАРМА АБ (SE)

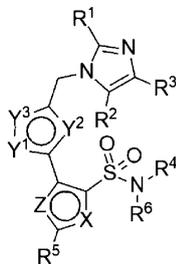
(72) Изобретатель:

Петерсен Надя Нассер, Халльберг
Андерс, Лархед Матс, Фекс Томас,
Олссон Бенгт (SE)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем документе описываются фармацевтические соединения формулы I



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X и Z имеют значения, приведенные в описании, причем соединения полезны при лечении аутоиммунных и/или фиброзных заболеваний, включая интерстициальные заболевания легких, такое как идиопатический фиброз легких и саркоидоз.

A1

202393222

202393222

A1

НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АНГИОТЕНЗИНА II

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к новым фармацевтически полезным соединениям, в частности соединениям, которые являются агонистами ангиотензина II (Ang II), более конкретно агонистами рецептора Ang II типа 2 (далее рецептор AT₂), и особенно агонистами, которые селективно связываются с этим рецептором. Изобретение также относится к применению таких соединений
10 в качестве лекарственных средств, к содержащим их фармацевтическим композициям и к путям синтеза для их получения.

Уровень техники

15 Ренин, протеаза, расщепляет свой единственный известный субстрат (ангиотензиноген) с образованием ангиотензина I (Ang I), который, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с образованием Ang II. Эндогенный гормон Ang II представляет собой линейный октапептид (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸) и является активным
20 компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Рецептор ангиотензина II типа 1 (AT₁) экспрессируется в большинстве органов и считается ответственным за большинство патологических эффектов Ang II.

Несколько исследований на взрослых людях, по-видимому, продемонстрировали,
25 что при модуляции ответа после стимуляции рецептора Ang II активация рецептора AT₂ имеет эффекты, противоположные эффектам, опосредованным рецептором AT₁. Также было показано, что рецептор AT₂ участвует в апоптозе и ингибировании пролиферации клеток (de Gasparo M *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (2000); **52**, 415-472). Совсем недавно было показано, что агонисты рецептора AT₂
30 потенциально полезны при лечении и/или профилактике заболеваний пищеварительного тракта, таких как диспепсия и синдром раздраженного кишечника, а также полиорганная недостаточность (см. международную заявку на патент WO 99/43339). Ожидаемые фармакологические эффекты агонизма рецептора AT₂ в общих чертах описаны у de Gasparo M *et al.*, см. выше.

35

Стимулирующее действие Ang II на сосудистый тонус, рост клеток, воспаление и синтез внеклеточного матрикса в основном связано с рецептором AT₁ в любом органе, тогда как функция рецептора AT₂, по-видимому, более распространена в

поврежденной ткани и оказывает репаративные свойства и свойства, противодействия рецептору AT1. Например, было показано, что рецептор AT2 важен для снижения гипертрофии и фиброза миоцитов.

- 5 Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний легких, которые поражают интерстиций и характеризуются рубцеванием и/или утолщением ткани вокруг альвеол, что приводит к подавлению дыхательного процесса.
- 10 ИЗЛ отличаются от обструктивных заболеваний дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБДП) и астмы), которые обычно характеризуются сужением (обструкцией) бронхов и/или бронхиол. ИЗЛ могут быть вызваны повреждением легких, которое вызывает аномальную реакцию заживления, но в некоторых случаях эти заболевания не имеют известной причины. ИЗЛ могут быть вызваны химическими веществами (силикоз, асбестоз, некоторые лекарства), инфекцией (например, пневмония) или другими заболеваниями (например, ревматоидный артрит, системный склероз, миозит или системная красная волчанка).
- 15
- 20 Наиболее распространенными ИЗЛ являются идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и саркоидоз, оба из которых характеризуются хроническим воспалением и снижением функции легких.

25 Саркоидоз представляет собой заболевание неизвестной причины, характеризующееся скоплением воспалительных клеток, образующих комки (гранулемы), часто начинающиеся в легких (а также в коже и/или лимфатических узлах, хотя может быть поражен любой орган). Когда саркоидоз поражает легкие, симптомы включают кашель, свистящее дыхание, одышку и/или боль в груди.

30 Лечение саркоидоза индивидуально для каждого пациента. В большинстве случаев возможно симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но при наличии симптомов со стороны легких часто используются глюкокортикоиды (например, преднизон или преднизолон), антиметаболиты и/или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли.

35

ИФЛ — это заболевание легких неизвестной причины, от которого страдают около 5 миллионов человек во всем мире. У него нет вариантов радикального лечения,

за исключением, в редких случаях, трансплантации легких, что приводит к хроническому, необратимому, прогрессирующему ухудшению функции легких и, в большинстве случаев, к смерти в течение 2–5 лет (медиана выживаемости от 2,5 до 3,5 лет). Хотя общий прогноз при ИФЛ неблагоприятный, трудно предсказать скорость прогрессирования у отдельных пациентов. Факторы риска развития ИФЛ включают возраст, мужской пол, генетическую предрасположенность и курение сигарет в анамнезе. Ежегодная заболеваемость составляет 5-16 случаев на 100000 человек, с распространенностью 13-20 случаев на 100000 человек, резко увеличиваясь с возрастом (King Jr TE *et al.*, *Lancet* (2011); **378**, 1949-1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.* (2012), **122**, 2756-2762). ИФЛ ограничен легкими и не поддается терапии, направленной на иммунную систему, что отличает его от фиброза легких, связанного с системными заболеваниями.

Пациенты с ИФЛ обычно обращаются за медицинской помощью из-за хронической и прогрессирующей одышки и кашля при физической нагрузке. При визуализации легких классически выявляются тракционные бронхоэктазы, утолщение междолевых перегородок и субплевральные соты. Когда присутствуют все три проявления и нет признаков системного заболевания соединительной ткани или воздействия окружающей среды, диагноз ИФЛ весьма вероятен. Точный диагноз обычно ставится с помощью биопсии легких и требует многопрофильной команды специалистов, включающей пульмонологов, рентгенологов и патологов, имеющих опыт интерстициальных заболеваний легких.

ИФЛ демонстрирует разные фенотипы с разным прогнозом, определяемым как легкий, средний и тяжелый. В легких случаях наблюдается стабильное или медленно прогрессирующее течение, при этом пациентам иногда требуется несколько лет, чтобы обратиться за медицинской помощью. Ускоренный ИФЛ имеет гораздо более быстрое прогрессирование с сокращением выживаемости, затрагивая подгруппу пациентов, обычно курильщиков мужского пола. Острые обострения ИФЛ определяются как быстрое ухудшение заболевания, и у пациентов этой группы пациентов наблюдаются очень плохие исходы с высоким уровнем смертности в краткосрочной перспективе. Причина ИФЛ неизвестна, но, по-видимому, это заболевание, возникающее в результате взаимодействия экологических и генетических факторов, приводит к неумолимому ремоделированию тканей, вызванному фибробластами, а не к нормальному восстановлению; патогенез в первую очередь обусловлен фиброзом, а не воспалением. Все больше данных свидетельствует о том, что заболевание инициируется микроповреждениями альвеолярных эпителиальных клеток и

апоптозом, активируя соседние эпителиальные клетки и привлекая стволовые клетки или клетки-предшественники, которые производят факторы, ответственные за расширение популяций фибробластов и миофибробластов опухолеподобным образом. Фибробластические очаги секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса, который разрушает паренхиму легких и в конечном итоге приводит к потере функции легких.

Среднегодовая скорость снижения функции легких (жизненной емкости легких) находится в пределах 0,13-0,21 л. Симптомы предшествуют диагнозу на 1-2 года, а рентгенологические признаки могут предшествовать симптомам (Ley B *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011); **183**, 431-440).

В доклинических моделях и клинических исследованиях были проверены многочисленные подходы к лечению, такие как противовоспалительные, иммуномодулирующие, цитотоксические, общие антифибротические, антиоксидантные, антикоагулянтные, антихемокиновые, антиангиогенные препараты, а также блокаторы PAC, антагонисты эндотелина и силденафил, каждый из которых, как было показано, в основном дает ограниченную пользу или не дает никакой пользы (Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); **5**, 48-73).

Текущее лечение ИФЛ включает кислородотерапию. Используемые лекарства включают пирфенидон или нинтеданиб, но лишь с ограниченным успехом в замедлении прогрессирования заболевания. Кроме того, оба этих препарата обычно вызывают побочные эффекты (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта).

У всех вышеупомянутых медикаментозных методов лечения ИЗЛ (и ИФЛ) есть недостатки, и существует реальная клиническая потребность в более безопасных и/или более эффективных методах лечения.

Восстановление альвеолярного эпителия очень желательно в качестве терапевтического эффекта при ИФЛ, поэтому также тестировалась терапия стволовыми клетками. Некоторые доклинические исследования показали перспективность применения плюрипотентных стволовых клеток, которые могут дифференцироваться в эпителиальные и эндотелиальные клетки легких, тем самым восстанавливая повреждения и фиброз легких.

В настоящее время трансплантация легких является единственным вмешательством, которое существенно улучшает выживаемость пациентов с ИФЛ. Однако такие осложнения, как инфекции и отторжение трансплантата, нередки.

5 Поэтому разработка новых стратегий лечения ИФЛ важна. Таким образом, фундаментальной задачей на будущее является разработка соответствующих терапевтических подходов, которые повернут вспять или остановят прогрессирование заболевания.

10 Заявка на патент US 2004/0167176 описывает получение трициклических гетероциклов, полезных в качестве агонистов рецептора Ang II.

Селективные агонисты рецептора AT2 со сниженным ингибированием CYP 450 описаны Mahalingam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2010); **18**, 4570-4590.

15

Способы переэстерификации для синтеза лигандов рецептора AT2 с повышенной стабильностью в микросомах печени человека описаны в Wannberg *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018); **28**, 519-522.

20 В частности, в международной патентной заявке WO 2002/096883 описано получение имидазолил-, триазолил- и тетразолилтиофенсульфонамидов и их производных в качестве агонистов рецептора AT2. Из соединений, описанных в этом документе (как Пример 1), является соединение C21 (*N*-бутилоксикарбонил-3-(4-имидазол-1-илметилфенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид). C21 был
25 выбран для клинической разработки из группы примерно из 20 родственных аналогов в качестве селективного агониста рецептора AT2. В настоящее время он находится в клинической разработке для лечения заболеваний, связанных с рецептором AT2, включая ИФЛ (см., например, международную патентную заявку WO 2016/139475).

30

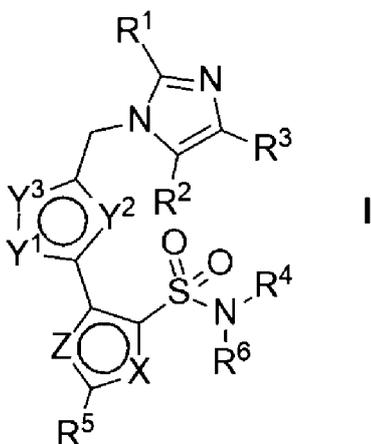
Также было показано, что C21 потенциально может применяться при лечении, среди прочего, инсульта, травмы спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии, кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической нейропатии и системного склероза (см., например,
35 международные патентные заявки). WO 2004/046141, WO 2016/092329, WO 2016/107879, WO 2016/139475, WO 2017/221012, WO 2019/008393 и заявка на патент США US 2012/035232).

В ходе разработки было обнаружено, что C21 имеет тот недостаток, что он одновременно является мощным ингибитором нескольких ферментов цитохрома P450 (CYP), особенно CYP 2C9 и CYP 3A4, потенциально влияющих на метаболизм других лекарственных средств, а также быстро гидролизуется до неактивного сульфонамидного метаболита. Таким образом, фундаментальной задачей является разработка мощных и селективных агонистов AT₂, которые метаболически стабильны и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP.

В настоящем документе представлены некоторые химические соединения, как определено ниже, которые являются не только селективными агонистами рецептора AT₂, но также являются более эффективными, имеют значительно улучшенную стабильность к метаболическому гидролизу и/или проявляют меньшее ингибирование ферментов CYP по сравнению с C21.

15 Описание изобретения

В первом аспекте изобретения обеспечен соединение формулы I,



20

в которой:

R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, CF₃ или OR⁷;

25

R² и R³ независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

Y¹ представляет собой -CH-, -CF-, -N-, -NH-, O или S;

Y^2 представляет собой -CH-, -CF-, -CH=CH-, -CF=CH-, -CH=CF-, -CF=CF-, -N-, -NH-, O или S;

Y^3 представляет собой -CH- или -CF-,

при условии, что Y^1 и Y^2 не являются одинаковыми;

5

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, алкильные части каждого из которых необязательно замещены и/или заканчиваются одним или несколькими атомами галогена или -ОН группами, или

10 R^4 представляет собой арил, C_{1-6} алкиларил, C_{1-3} алкениларил, гетероарил, C_{1-6} алкилгетероарил, или C_{1-3} алкенилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, CF_3 , CF_3O- , -CN, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси;

15 R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

R^6 и R^7 независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

20

X и Z независимо представляют собой CH=CH, CH, N, NH, O или S, при условии, что:

(a) X и Z не являются одинаковыми,

(b) когда X представляет собой CH=CH, тогда Z может представлять собой
25 только CH, и

(c) когда Z представляет собой CH=CH, тогда X может представлять собой
только CH,

или его фармацевтически приемлемая соль,

30

где соединения и соли в дальнейшем вместе именуется «соединениями настоящего изобретения».

Для целей интерпретации настоящего описания будут применяться следующие
35 определения, и, когда это уместно, термины, используемые в единственном числе, также будут включать множественное число и наоборот.

Соединения названы по номенклатуре ИЮПАК, созданной программой Chemdoodle 8.1.0.

Во избежание сомнений специалист в данной области техники поймет, что ссылки в настоящем документе на соединения конкретных аспектов изобретения (например, любой аспект изобретения, относящийся к соединениям формулы I, как определено в настоящем документе ранее) будут включать ссылки на все варианты реализации и их конкретные признаки, где варианты реализации и конкретные признаки могут быть взяты в комбинации для формирования дополнительных вариантов реализации и признаков изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и те, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой относится это изобретение.

Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот и соли присоединения оснований. Такие соли могут быть образованы обычными способами, например, реакцией свободной кислоты или свободного основания соединения по изобретению с одним или несколькими эквивалентами соответствующей кислоты или основания, необязательно в растворителе или в среде в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, в вакууме, сушкой вымораживанием или фильтрованием). Соли также можно получить с использованием методик, известных специалистам в данной области, например, путем замены противоиона соединения по изобретению в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Конкретные соли присоединения кислот, которые можно упомянуть, включают карбоксилатные соли, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, бензоат, оксалат, фумарат, малеат и т.п., сульфонатные соли, такие как метансульфонат, этансульфонат, толуолсульфонат и т.п., галогенидные соли, такие как гидрохлорид, гидробромид и т.п., сульфатные и фосфатные соли, такие как сульфат или фосфат и т.п.

Конкретные соли присоединения оснований, которые можно упомянуть, включают соли, образованные щелочными металлами (такими как соли Li, Na и K),

щелочноземельными металлами (такими как соли Mg и Ca) или другими металлами (такими как соли Al и Zn), и аминооснования (такие как аммиак, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин). Более конкретно, соли присоединения оснований, которые можно упомянуть, включают соли Mg, Ca и, особенно, соли K и Na.

Соединения по изобретению могут существовать в виде твердых веществ, и, таким образом, объем изобретения включает все их аморфные, кристаллические и частично кристаллические формы, а также они могут существовать в виде масел. Если соединения формулы I существуют в кристаллических и частично кристаллических формах, такие формы могут включать сольваты, которые входят в объем изобретения.

Соединения по изобретению также могут существовать в растворе (т.е. в растворе в подходящем растворителе). Например, соединения формулы I могут существовать в водном растворе, и в этом случае соединения по изобретению могут существовать в форме гидратов.

Соединения изобретению могут содержать двойные связи и, если не указано иное, могут, таким образом, существовать в виде геометрических изомеров E (*entgegen*) и Z (*zusammen*) относительно каждой отдельной двойной связи. Если не указано иное, все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Соединения по изобретению также могут проявлять таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем настоящего изобретения (особенно те, которые обладают достаточной стабильностью, чтобы их можно было выделить).

Соединения изобретению также могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и, следовательно, могут проявлять оптическую и/или диастереоизомерию (т.е. существовать в энантиомерной или диастереомерной формах). Диастереоизомеры могут быть разделены с использованием обычных методов, например, хроматография или фракционная кристаллизация. Различные стереоизомеры (т.е. энантиомеры) могут быть выделены путем разделения рацемической или другой смеси соединений с использованием обычных методик, например, фракционная кристаллизация или ВЭЖХ. Альтернативно, желаемый энантиомер или диастереоизомер может быть получен из соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не вызывают рацемизации или эпимеризации (т.е. метод

«хирального пула»), путем реакции соответствующего исходного материала с «хиральным вспомогательным веществом», которое впоследствии может быть удален на подходящей стадии путем дериватизации (т.е. разделения, включая динамическое разделение; например, с помощью гомохиральной кислоты с
5 последующим разделением диастереомерных производных обычными способами, такими как хроматография), или путем реакции с подходящим хиральным реагентом или хиральным катализатором, все из которых и способы, и процессы могут быть реализованы в условиях, известных специалисту. Если не указано иное, все стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

10

Используемый в настоящем документе термин «галоген» включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I). Аналогичным образом, термин «галоген», если и когда он используется в настоящем документе, включает фтор, хлор, бром и йод.

15 Если не указано иное, C₁₋₆ алкильные группы (например, C₁₋₄ алкильные группы), C₂₋₄ алкильные группы и алкильные части C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкильных, C₁₋₆ алкиларильных, C₁₋₃ алкениларильных, C₁₋₆ алкилгетероарильных и C₁₋₃ алкенилгетероарильных групп, определенные в настоящем документе, могут быть неразветвленными или, когда имеется достаточное количество (т.е. минимум
20 два или три, в зависимости от обстоятельств) атомов углерода, быть разветвленными, и/или циклическими (например, образующий C₃₋₆ циклоалкильную группу). Когда имеется достаточное количество (т.е. минимум четыре) атомов углерода, такие группы также могут быть частично циклическими (например, образуя частично C₄₋₆ циклоалкильную группу). Например,
25 циклоалкильные группы, которые можно упомянуть, включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Аналогично, частично циклические алкильные группы (которые также могут называться «частично циклоалкильными» группами), которые могут быть упомянуты, включают циклопропилметил. Когда имеется достаточное количество атомов углерода, такие
30 группы также могут быть полициклическими (например, бициклическими или трициклическими) и/или спироциклическими.

Алкильные группы и алкоксигруппы могут, при наличии достаточного числа (т.е. минимум трех) атомов углерода, быть ненасыщенными и, таким образом, включать
35 двойную или тройную связь.

Конкретные алкильные группы, которые могут быть упомянуты, включают алкильные группы с прямой цепью (т.е. неразветвленные и/или циклические).

Например, C₁₋₆ алкильные группы и алкильные части C₁₋₆ алкоксигрупп включают, помимо прочего, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, трет-бутил; пропил, такой как *n*-пропил, 2-метилпропил или изопропил; этил; и метил.

5 Во избежание каких-либо сомнений, точки присоединения C₁₋₆ алкильных групп и алкильных частей C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкильных, C₁₋₆ алкиларильных, C₁₋₃ алкениларильных, C₁₋₆ алкилгетероарильных и C₁₋₃ алкенилгетероарильных групп осуществляют через алкильную часть таких групп.

10 Во избежание сомнений, алкоксигруппы присоединены к остальной части молекулы через атом кислорода в этой группе, а алкоксиалкильные группы присоединены к остальной части молекулы через алкильную часть этой группы.

15 Если не указано иное, алкокси относится к O-алкильной группе, в которой термин «алкил» имеет значение(я), данное(ые) выше.

Используемые в настоящем документе ссылки на гетероатомы будут иметь свое обычное значение, понятное специалисту в данной области техники. Конкретные гетероатомы, которые можно упомянуть, включают фосфор, селен, кремний, бор, 20 кислород, азот и серу (например, кислород, азот и серу, такие как кислород и азот).

Используемые в настоящем документе ссылки на «гетероарильные» (которые также могут называться гетероароматическим) кольцами или группами могут 25 относиться к гетероароматическим группам, содержащим один или несколько гетероатомов (таких как один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и/или серы). Такие гетероарильные группы могут содержать одно, два или три кольца, из которых по меньшей мере одно является ароматическим (ароматическое кольцо(а) может содержать или не содержать один 30 или несколько гетероатомов). Заместители в гетероарильных/гетероароматических группах могут, при необходимости, располагаться у любого подходящего атома в кольцевой системе, включая гетероатом (например, у подходящего атома N).

35 Точка присоединения гетероарильных/гетероароматических групп может осуществляться через любой атом в кольцевой системе, включая (где применимо) гетероатом. Бициклические гетероарильные/гетероароматические группы могут содержать бензольное кольцо, конденсированное с одним или несколькими

дополнительными ароматическими или неароматическим гетероциклическими кольцами, при этом точка присоединения полициклической гетероарильной/гетероароматической группы может находиться на любом кольце, включая бензольное кольцо или гетероарильное/гетероароматическое или гетероциклическое кольцо.

Во избежание сомнений специалисту в данной области техники будет понятно, что гетероарильные группы, которые могут образовывать часть соединений по изобретению, представляют собой группы, которые можно получить химическим путем, как известно специалистам в данной области техники. Специалистам в данной области техники хорошо известны различные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пирролил, фуранил, тиофенил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, имидазотиазолил, тиенотиофенил, триазинил, пиримидинил, фуропиридинил, индолил, азаиндолил, пиразинил, пиразолопиримидинил, индазолил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотриазолил и пуринил.

Во избежание сомнений, оксиды гетероарильных/гетероароматических групп также включены в объем настоящего изобретения (например, *N*-оксид).

Как указано выше, гетероарил включает полициклические (например, бициклические) группы, в которых одно кольцо является ароматическим (а другое может быть ароматическим или не быть ароматическим). Следовательно, другие гетероарильные группы, которые можно упомянуть, включают такие группы, как бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксинил, дигидробензо[*d*]изотиазол, 3,4-дигидробенз[1,4]оксазинил, дигидробензотиофенил, индолинил, 5*H*,6*H*,7*H*-пирроло[1,2-*b*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тиохроманил и т.п.

При использовании в настоящем документе термин «арил» может относиться к ароматическим группам C₆₋₁₄ (например, C₆₋₁₀). Такие группы могут быть моноциклическими или бициклическими и, когда бициклические, быть полностью или частично ароматическими. Можно упомянуть C₆₋₁₀ арильные группы, включая фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, инданил и т.п. (например, фенил, нафтил и т.п.).

Ароматические группы могут быть изображены как циклические группы, содержащие подходящее количество двойных связей для обеспечения ароматичности.

- 5 Специалисту в данной области техники будет понятно, что арильные группы, которые могут образовывать часть соединений по изобретению, представляют собой те, которые можно получить химическим путем, как известно специалистам в данной области техники.
- 10 Во избежание сомнений точка присоединения заместителей к арильным группам может находиться на любом подходящем атоме углерода кольцевой системы.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения настоящего изобретения, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов 15 заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа обычно встречающегося в природе (или наиболее распространенного в природе). Все изотопы любого конкретного атома или элемента, как указано в настоящем документе, рассматриваются в объеме 20 соединений по изобретению. Следовательно, соединения по изобретению также включают дейтерированные соединения, т.е. соединения по изобретению, в которых один или несколько атомов водорода заменены изотопом водорода дейтерием.

25 В случаях, когда идентичность двух или более заместителей в соединении изобретения может быть одинаковой, фактическая идентичность соответствующих заместителей никоим образом не является взаимозависимой. Например, в ситуации, когда присутствуют два или более галогенов, эти группы могут быть 30 одинаковыми или разными (например, два хлора или фтор и хлор). Подобным образом, когда присутствуют две или более алкильных групп, рассматриваемые группы могут быть одинаковыми или разными с точки зрения количества атомов углерода и/или того, являются ли они линейными, разветвленными, ненасыщенными или иными.

35 Кроме того, когда указано, что заместитель сам по себе необязательно замещен одним или несколькими заместителями (например, бутил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена), эти заместители, где это возможно, могут быть расположены на одном

и том же или разных атомах. Такие необязательные заместители могут присутствовать в любом подходящем количестве (например, соответствующая группа может быть замещена одним или несколькими такими заместителями, например одним таким заместителем).

5

Там, где группы упоминаются в настоящем документе как необязательно замещенные, конкретно предполагается, что такие необязательные заместители могут отсутствовать (т.е. ссылки на такие необязательные заместители могут быть удалены), и в этом случае необязательно замещенная группа может называться
10 незамещенной.

Если не указано иное, заместители (необязательно или иным образом) могут находиться в любой точке группы, к которой они могут быть присоединены. В этом отношении алкильные и алкоксигруппы (например), которые могут быть
15 замещены одним или несколькими заместителями, также могут быть концевыми таких заместителей (под которыми подразумевается расположение на конце, например, алкильной или алкоксильной цепи).

Во избежание сомнений, в случаях, когда идентичность двух или более
20 заместителей в соединении формулы I может быть одинаковой, фактическая идентичность соответствующих заместителей никоим образом не является взаимозависимой. Например, в ситуации, когда R² и R³ оба представляют собой C₁₋₆ алкил, рассматриваемые C₁₋₆ алкильные группы могут быть одинаковыми или
разными.

25

Специалисту в данной области будет понятно, что соединения настоящего изобретения, являющиеся предметом настоящего изобретения, включают соединения, которые можно получить, т.е. те, которые можно получить в стабильной форме. То есть соединения настоящего изобретения включают
30 соединения, которые достаточно устойчивы, чтобы выжить при выделении, например, из реакционной смеси до полезной степени чистоты.

Предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:
когда R¹ представляет собой H или C₁₋₆ алкильную группу (такую как метил, этил,
35 пропил (например, изопропил, циклопропил) или бутил (например, н-бутил или трет-бутил)), необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, CF₃ или OR⁷;

R² и R³ независимо представляют собой H или C₁₋₄ алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, *n*-бутил)), необязательно замещенный до трех атомов галогена (например, CH₂CHClCH₂CH₂F или CH₂CF₃);

5 Y¹ представляет собой -CH- или -CF-;

Y² представляет собой -CH=CH-, -CF=CH- или -CH=CF-;

один из X или Z представляет собой -CH=CH-, а другой представляет собой -CH-, или один из X или Z представляет собой O или S, а другой представляет собой -CH- или N;

10 R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкильную группу (такую как этил, пропил (например, *n*-пропил или изопропил) или бутил (например, трет-бутил, изобутил или *n*-бутил)), арил (например, фенил), гетероарил, C₁₋₃ алкиларил или C₁₋₃ алкилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами (такой как F, Cl или Br), CF₃, -CN, C₁₋₆ алкил (например, метил) и C₁₋₆ алкокси (например, метокси);

15 R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкильную группу (такую как метил, этил, пропил (например, *n*-пропил) или бутил (например, изобутил));

R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, метил, этил или пропил (например, *n*-пропил).

20

Более предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:

R¹ представляет собой H, метил, этил, изопропил, циклопропил или трет-бутил, необязательно замещенный CF₃ или OR⁷;

R² и R³ независимо представляют собой H или метил;

25 Y¹ представляет собой -CH-;

Y² представляет собой -CH=CH-;

X представляет собой -CH=CH-, O или S;

Z представляет собой -CH- или N;

30 R⁴ представляет собой гетероарил, выбранный из группы тиазол, оксазол, изоксазол, пиридазин, триазин, пиазин и, более предпочтительно, пиримидин, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими F, Cl, Br, CF₃, -CN, Me или метокси;

R⁵ представляет собой метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил или изобутил;

R⁶ представляет собой H или метил;

35 R⁷ представляет собой H.

Особенно предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:

R¹ представляет собой трет-бутил или 2-гидроксипропан-2-ил;

- R² и R³ оба представляют собой H;
X представляет собой -CH=CH-;
Z представляет собой -CH-;
- 5 R⁴ представляет собой гетероарил, выбранный из группы тиазол, оксазол, изоксазол, пиридазин, триазин, пиазин и, более предпочтительно, пиримидин, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими F, Cl, Br, CF₃, -CN, Me или метокси, включая пиримидин-2-ил, 5-хлорпиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-бромпиримидин-2-ил, 5-трифторметилпиримидин-2-ил, 5-цианопиримидин-2-ил, 5-метоксипиримидин-2-ил, 5-метилпиримидин-2-ил, 4,5-10 диметиллоксазол-2-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, 4-метоксипиримидин-5-ил, 4,6-диметоксипиримидин-5-ил, 4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил, 5-метилизоксазол-3-ил, 4,5-диметилизоксазол-3-ил, 3-метоксипиазин-2-ил, 4-метоксипиримидин-5-ил, 4,6-диметоксипиримидин-5-ил, 4,5-диметиллоксазол-2-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, 5-(трифторметил)пиримидин-2-ил; тиазол-2-ил;
- 15 R⁵ представляет собой изобутил;
R⁶ представляет собой H.

Другие особенно предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:

- 20 R¹ представляет собой трет-бутил;
Y¹ представляет собой -CH-;
Y² представляет собой -CH=CH-;
Y³ представляет собой -CH- или -CF-;
X представляет собой -CH=CH- или S;

25

Предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:

- R¹ представляет собой метил, этил или изопропил;
R² и R³ оба представляют собой H;
Y¹ представляет собой -CH-;
- 30 Y² представляет собой -CH=CH-;
Y³ представляет собой -CF-;
X представляет собой -CH=CH- или S;
Z представляет собой -CH-;
- R⁴ представляет собой пиримидин-2-ил;
- 35 R⁵ представляет собой изобутил; и
R⁶ представляет собой H.

Предпочтительные соединения по изобретению включают те, в которых:

когда X представляет собой S и Z представляет собой -CH-, тогда R¹ представляет собой метил или этил;

когда X представляет собой -CH=CH- и Z представляет собой -CH-, тогда R¹ представляет собой метил или изопропил.

5

Таким образом, предпочтительные соединения по изобретению, которые могут быть упомянуты, включают:

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

10 3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,

4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

15 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

20 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-трифторметил пиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

25 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

30 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

35 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилноксазол-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 5 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 10 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 15 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(3-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 20 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 25 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилноксазол-2-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 30 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 3'-фтор-5-изобутил-4'-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 35 3'-фтор-5-изобутил-4'-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

- 4'-((1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(5-метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 5 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-
- 10 5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(5-метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 15 5-изобутил-4'-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 5-изобутил-4'-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(пиримидин-2-ил)-
- 20 [1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 4'-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 25 4'-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 3-(4-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
- 3-(3-фтор-4-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-
- 30 (пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
- 3-(4-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
- 3-(3-фтор-4-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
- 35 3-(4-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
- 3-(4-((1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,

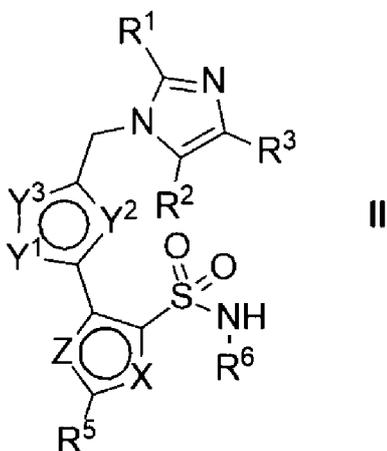
- 5-изобутил-3-(4-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
 5-изобутил-3-(4-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
 5 3-(4-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
 3-(4-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид.
- 10 Названия IUPAC были сгенерированы из программы Chemdoodle 8.1.0.

Более предпочтительные соединения по изобретению включают соединения примеров, описанных ниже.

- 15 Соединения формулы I могут быть получены в соответствии с методиками, хорошо известными специалистам в данной области, например, как описано ниже.

Согласно дополнительному аспекту изобретения предложен способ получения соединения формулы I, который включает реакцию соединения формулы II,

20



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X и Z являются такими, как определено выше для соединения формулы III или его соли,

25

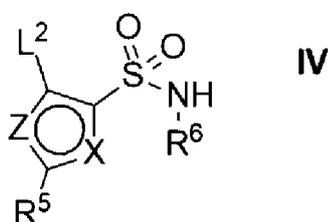


в которой R^4 является таким, как определено выше, и L^1 представляет собой подходящую уходящую группу (например, галогеновую группу, такую как хлор

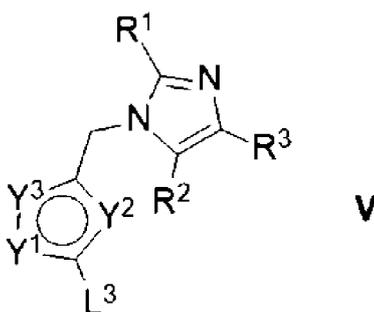
или бром), например, при температуре около комнатной или выше (например, до 90-140°C) в присутствии подходящего растворителя (например, толуол, ацетонитрил, диметилформамид, диоксан) и/или подходящего основания (например, карбонат калия, триэтиламин, 4-диметиламинопиридин),
5 необязательно в присутствии йодида меди (I) и/или подходящего основания (например, *N,N'*-диметилэтилендиамин, пирроллидинопиридин, пиридин, триэтиламин, трибутиламин, триметиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен или их смеси) при микроволновом облучении.

10

Соединения формулы II могут быть получены реакцией соединения формулы IV,



15 в которой X, Z, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено выше, или его *N*-защищенное производное, и L² представляет собой подходящую конденсируемую группу, с соединением формулы V,



20

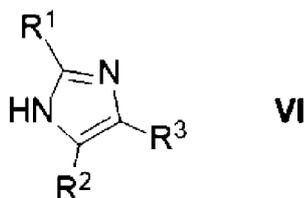
в котором R¹, R², R³, Y¹, Y² и Y³ являются такими, как определено выше, и L³ представляет собой подходящую конденсируемую группу.

Вышеупомянутая реакция конденсирования предпочтительно является реакцией Сузуки и, следовательно, может быть проведена в стандартных условиях Сузуки,
25 что означает, что один из L² и L³ представляет собой любую из подходящих групп

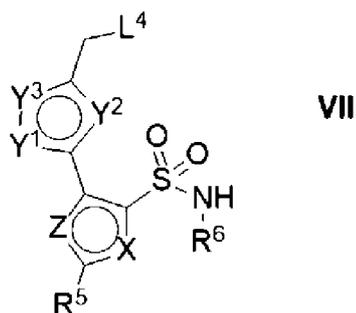
перекрестного конденсирования Сузуки (или «партнеров»), то есть бороновую кислоту (-B(OH)₂) или боронат MIDA (например, 5-Метил-3,7-диоксо-2,8-диокса-5-азониа-1-борануидазабицикло[3.3.0]октан-1-ил) и галогеновые группы, например, йод или бром, а другой представляет собою другую группу. В этой
5 реакции можно применять стандартные условия Сузуки, которые включают, например, наличие подходящей каталитической системы конденсации (например, палладиевого катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном, Pd(PPh₃)₄
10 или Pd(OAc)₂/лиганд (где лигандом может быть, например, PPh₃, P(*o*-Тол)₃ или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)) и подходящего основания (например, гидрид натрия, гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, триэтиламин или диизопропиламин), а также подходящей системы растворителей (например, толуол, этанол, *n*-бутанол, диметоксиметан,
15 диметилформамид, диметилловый эфир этиленгликоля, вода, диоксан или их смеси). Эту реакцию можно проводить при температуре выше комнатной (например, при температуре кипения используемой системы растворителей). Эту реакцию можно проводить при микроволновом облучении при температуре выше комнатной. Если используется защищенный вариант соединения формулы IV, за
20 этой реакцией может последовать снятие защиты с SO₂NH-группы в стандартных условиях, например, как описано ниже. За реакцией соединения формулы IV с соединением формулы V может также следовать реакция полученного таким образом промежуточного соединения с подходящей кислотой с образованием соли присоединения кислоты или, более предпочтительно, ее N-защищенной версии. Подходящие соли присоединения кислоты включают соли фумарата,
25 трифторацетата и оксалата.

Соединения формулы II альтернативно могут быть получены реакцией соединения формулы VI,

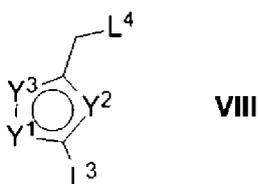
30



в которой R¹, R² и R³ являются такими, как определено выше, с соединением формулы VII,



- 5 в которой R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X и Z являются такими, как определено выше, и L^4 представляет собой подходящую уходящую группу (такую, как, в частности, бром) или ее *N*-защищенное производное, например, при температуре около или ниже комнатной, в присутствии подходящего основания (например, пиридина) и соответствующего органического растворителя (например, толуола). Если используется защищенный вариант соединения формулы VII, за этой реакцией
- 10 может последовать снятие защиты с SO_2NH -группы в стандартных условиях, например, как описано ниже. Кроме того, соединения формулы II могут быть получены таким способом, например, в соответствии или аналогично способам, описанным, среди прочего, в заявке на патент Великобритании GB 2281298.
- 15 Соединения формулы V могут быть получены стандартными методами, например, путем реакции соединения формулы VI, определенного выше, с соединением формулы VIII,



- 20 в которой L^3 , L^4 , Y^1 , Y^2 и Y^3 являются такими, как определено выше, например, в присутствии подходящего основания (например, гидроксида натрия) и соответствующего растворителя (например, диметилформамида) при комнатной температуре или ниже комнатной температуры (например, при $0^\circ C$).
- 25 Соединения формулы VII известны в данной области. Например, их можно получить в соответствии или аналогично методам, описанным, среди прочего, в патенте США № 5312820, заявке на патент Великобритании GB 2281298 и/или международной патентной заявке WO 02/096883.

Соединения формулы IV известны в данной области. Например, их можно получить в соответствии или аналогично способам, описанным, среди прочего, в международной патентной заявке WO 02/096883.

5

Соединения формул III, IV, VI и VIII либо коммерчески доступны, известны в литературе, либо могут быть получены либо по аналогии с описанными в настоящем документе способами, либо обычными синтетическими методами в соответствии со стандартными методиками из легкодоступных исходных материалов с использованием соответствующих реагентов и условий реакции.

10

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в способах, описанных выше и далее по тексту, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите защитными группами.

15

Функциональные группы, которые желательно защитить, включают сульфонамидо, амидо, amino и альдегид. Подходящие защитные группы для сульфонамидо, амидо и amino включают трет-бутилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Теос) или трет-бутил. Подходящие защитные группы для альдегида включают спирты, такие как метанол или этанол, и диолы, такие как 1,3-пропандиол или, предпочтительно, 1,2-этандиол (образующие таким образом циклический ацеталь). Защита и снятие защиты с функциональных групп могут происходить до или после реакции в вышеупомянутых схемах.

20

Защитные группы можно вводить и удалять в соответствии с методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области и описаны ниже. Например, защищенные соединения/промежуточные соединения, описанные в настоящем документе, могут быть химически преобразованы в незащищенные соединения с использованием стандартных методов снятия защиты. Тип используемой химии будет определять необходимость и тип защитных групп, а также последовательность выполнения синтеза. Использование защитных групп полностью описано в "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3^е издание, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

30

35

Медицинское и фармацевтическое применения

Как описано в настоящем документе, соединения по изобретению и, следовательно, композиции и наборы, содержащие их, полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью и/или метаболизируются в организме после перорального или парентерального введения с образованием соединений, обладающих фармакологической активностью.

Таким образом, согласно следующему аспекту изобретения предложено соединение по изобретению, определенное выше, для применения в качестве фармацевтического средства (или для применения в медицине).

В частности, соединения по изобретению являются агонистами рецепторов AT₂. Таким образом, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны в тех условиях, при которых эндогенное продуцирование Ang II является недостаточным и/или когда желательно или необходимо увеличение активности AT₂-рецепторов.

Более конкретно, соединения по изобретению являются агонистами рецептора AT₂ и, в частности, являются селективными (по сравнению с рецептором AT₁) агонистами этого субрецептора, как, например, можно продемонстрировать в тестах, описанных ниже.

Агонисты рецептора AT₂ включают те, которые полностью и частично активируют рецептор AT₂. Таким образом, соединения по изобретению могут избирательно связываться с рецептором AT₂ и проявлять агонистическую активность в отношении рецептора AT₂. К соединениям, которые «селективно связываются» с рецептором AT₂, относятся соотношение аффинности для соответствующего соединения (AT₂:AT₁) в данной концентрации по меньшей мере 50:1, например, по меньшей мере 100:1, предпочтительно по меньшей мере 1000:1.

Кроме того, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны в тех условиях, когда экспрессируются AT₂-рецепторы и их стимуляция желательна или необходима.

В этом отношении соединения по изобретению показаны при лечении состояний, характеризующихся вазоконстрикцией, фиброзом, повышенным ростом и/или дифференцировкой клеток, повышенной сократимостью сердца, повышенной гипертрофией сердечно-сосудистой системы и/или повышенной задержкой

жидкости и электролитов, а также кожными расстройствами и нарушениями опорно-двигательного аппарата.

5 Соединения по изобретению также могут проявлять активность в отношении тромбоксановых рецепторов. В этом отношении соединения по изобретению могут оказывать ингибирующее действие на активацию и/или агрегацию тромбоцитов (и, таким образом проявлять, например, антитромботическое действие) и/или могут уменьшать вазоконстрикцию и/или бронхоспазм терапевтическим путем.

10 Соединения по изобретению дополнительно показаны при лечении расстройств, связанных со стрессом, и/или для улучшения механизмов микроциркуляции и/или защиты слизистой оболочки.

15 Таким образом, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны при лечении заболеваний, которые можно охарактеризовать, как указано выше, и которые касаются, например, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей, почек, глаз, женской репродуктивной системы (овуляция) и центральной нервной системы (ЦНС).

20 Заболевания желудочно-кишечного тракта, которые можно упомянуть, включают эзофагит, пищевод Барретта, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, диспепсию (включая неязвенную диспепсию), гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), панкреатит, заболевания печени (такие как гепатит),
25 заболевания желчного пузыря, полиорганную недостаточность (ПОН) и сепсис. Другие желудочно-кишечные расстройства, которые можно упомянуть, включают ксеростомию, гастрит, гастропарез, повышенную кислотность, расстройства желчевыводящих путей, целицию, болезнь Крона, язвенный колит, диарею, запор, колики, дисфагию, рвоту, тошноту, расстройство желудка и синдром Шегрена.

30 Заболевания дыхательных путей, которые можно упомянуть, включают воспалительные заболевания, такие как астма, обструктивные заболевания легких (такие как хронические обструктивные заболевания легких), пневмонию, легочную гипертензию и респираторный дистресс-синдром взрослых.

35 Заболевания почек, которые можно упомянуть, включают почечную недостаточность, нефрит и почечную гипертензию.

Заболевания глаз, которые можно упомянуть, включают диабетическую ретинопатию, преждевременную ретинопатию и микроваскуляризацию сетчатки.

5 Среди нарушений женской репродуктивной системы можно назвать овуляторную дисфункцию.

Сердечно-сосудистые расстройства, которые можно упомянуть, включают гипертонию, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность (включая сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса), атеросклероз, артериальный тромбоз, венозный тромбоз, эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальные поражения, стеноз после баллонной дилатации, ангиогенез, диабетические осложнения, микрососудистую дисфункцию, стенокардию, сердечные аритмии, перемежающуюся хромоту, преэклампсию, инфаркт миокарда, повторный инфаркт, ишемические поражения, эректильную дисфункцию и пролиферацию неоинтимы.

20 Расстройства ЦНС, которые можно упомянуть, включают когнитивные дисфункции, нарушения приема пищи (голод/насыщение) и жажды, инсульт, церебральное кровотечение, церебральную эмболию и инфаркт мозга, рассеянный склероз (РС), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона.

Соединения по изобретению также могут быть полезны для модуляции ростового метаболизма и пролиферации, например, при лечении старения, гипертрофических нарушений, гиперплазии предстательной железы, аутоиммунных заболеваний (например, артрита, такого как ревматоидный артрит или системная красная волчанка), псориаза, ожирения, регенерации нейронов, заживления язв, ингибирования гиперплазии жировой ткани, дифференциации и пролиферации стволовых клеток, фиброзных заболеваний, рака (например, в желудочно-кишечном тракте или в нем (включая пищевод или желудок), предстательной железы, молочной железы, печени, почек, а также рака лимфатической системы, рака легких, рака яичников, рака поджелудочной железы, гематологические злокачественные новообразования и т. д.), апоптоза, опухоли (как правило) и гипертрофии, диабета, поражения нейронов и отторжения органов.

35 Соединения по изобретению также полезны при лечении инсульта, повреждения спинного мозга, серповидно-клеточной анемии, мышечной дистрофии,

кардиотоксичности, связанной с лечением рака, периферической невропатии и, в частности, системного склероза.

5 Соединения по изобретению особенно показаны при лечении и/или профилактике ИЗЛ, таких как саркоидоз или фиброз, более конкретно фиброз легких и особенно ИФЛ, а также состояний, которые могут вызывать ИЗЛ, таких как системный склероз, ревматоидный артрит, миозит или системная красная волчанка или иным образом связаны с ИЗЛ, такими как легочная гипертензия и/или легочная артериальная гипертензия.

10

Соединения по изобретению особенно полезны при лечении легочного фиброза, в частности ИФЛ.

15 Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения легочного фиброза и, в частности, ИФЛ, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению человеку, страдающему от такого состояния.

20 При лечении легочного фиброза, включая ИФЛ, соединения по изобретению могут оказывать антифиброзное действие с уменьшением фиброза и предотвращением дальнейшего отложения внеклеточного матрикса. Соединения по изобретению могут уменьшать рубцевание/заживление ран в легких, а также оказывать антиапоптотическое действие, предотвращая тем самым апоптоз альвеолярных эндотелиальных клеток, являющийся иницирующим фактором развития
25 легочного фиброза. Соединения по изобретению также могут оказывать антипролиферативное действие, тем самым уменьшая ракоподобную пролиферацию фибробластов и миофибробластов при легочном фиброзе. Соединения по изобретению могут также улучшить ремоделирование сосудов при легочном фиброзе, тем самым снижая вторичную легочную гипертензию. Наконец,
30 соединения настоящего изобретения могут демонстрировать противовоспалительное действие, действие против фактора роста (например, трансформирующего фактора роста бета) и/или антицитокиновое действие.

35 Кроме того, соединения по изобретению также могут быть полезны при лечении или профилактике любого фиброзного состояния одного или нескольких внутренних органов, характеризующегося чрезмерным накоплением волокнистой соединительной ткани, и/или при лечении или профилактике фиброгенеза и заболеваемости и смертности, которая может быть связана с этим. Такой фиброз

может быть связан с острым воспалительным заболеванием, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), а также полиорганное воспаление, повреждение и/или недостаточность, которые могут быть вызваны внутренней или внешней травмой
5 (например, повреждение) или инфекцией.

Таким образом, такие состояния могут быть результатом сепсиса или септического шока, вызванного вирусной, бактериальной или грибковой инфекцией (например, вирусной инфекцией дыхательных путей). Кроме того, острое повреждение
10 легких, ОРДС и, особенно, атипичная пневмония могут быть вызваны вирусами, такими как коронавирусы, включая новый коронавирус SARS 2 (SARS-CoV-2), который может приводить к повреждению внутренних тканей и/или дисфункции соответствующих внутренних органов (например, слизистых оболочек), таких как респираторный эпителий, и, таким образом, приводит к вирусно-индуцированной
15 пневмонии, нарушению функции легких, респираторной дисфункции, дистрессу и/или недостаточности. Такое повреждение тканей может также привести к тяжелому фиброзу. Например, заболевание атипичной пневмонией, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2 (коронавирусная болезнь 2019 или COVID-19), как известно, во многих случаях приводит к фиброзу.

20 Соединения по изобретению особенно полезны при лечении заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование одного или нескольких ферментов CYP нежелательно.

25 В альтернативном варианте реализации изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для применения при лечении заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов
30 AT₂, но при котором ингибирование ферментов CYP нежелательно.

К «заболеванию или состоянию, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование CYP нежелательно», включены заболевания или состояния, которые, как известно, поддаются лечению
35 путем активации рецепторов AT₂, например, упомянутые ниже, но при этом существующие методы лечения таких состояний могут включать введение других терапевтических агентов, которые метаболизируются CYP. Таким образом, такие заболевания или состояния могут включать состояния, при которых

ингибирование по меньшей мере одного фермента СУР не требуется, выгодно и/или желательно, или при которых такое ингибирование является или будет вредным для пациента.

- 5 Конкретными заболеваниями или состояниями, при которых желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при которых ингибирование ферментов СУР нежелательно, являются интерстициальные заболевания легких (например, легочный фиброз, ИФЛ, системный склероз и саркоидоз), аутоиммунные
- 10 заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, псориаз и воспалительные заболевания кишечника), хронические заболевания почек (например, диабетическая нефропатия), легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия и/или инфаркт (например, инфаркт миокарда и инсульт). Таким образом, соединения по изобретению особенно полезны при лечении интерстициальных заболеваний легких, таких как
- 15 ИФЛ; аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит; хронические заболевания почек, такие как диабетическая нефропатия; легочная гипертензия, включая легочную артериальную гипертензию; и/или инфаркт, такой как инфаркт миокарда.
- 20 В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂, но при котором ингибирование ферментов СУР нежелательно (такого как легочный фиброз, в частности ИФЛ), способ которого включает введение терапевтически эффективного количества
- 25 соединения по изобретению человеку, страдающему соответствующим состоянием.

Соединения по изобретению показаны как для терапевтического, паллиативного и/или диагностического лечения, так и для профилактического лечения (в которое

30 включено предотвращение, и/или отмена ухудшения, и/или ухудшение состояния) любого из вышеперечисленных состояний.

Соединения по изобретению обычно вводят перорально, внутривенно, подкожно, буккально, ректально, дермально, назально, трахеально, бронхиально, любым

35 другим парентеральным путем или посредством ингаляции или через легкое, или любой их комбинацией, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме, в растворе, в суспензии, в эмульсии, включая наносуспензии, или в составе липосом. Дополнительные способы введения включают, помимо прочего,

внутриартериальное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутрипортальное, внутрикожное, эпидуральное, интратекальное введение или любую их комбинацию.

5 В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению можно вводить отдельно (например, отдельно), и/или последовательно, и/или параллельно в одно и то же время (например, одновременно), используя разные пути введения, но предпочтительно вводить их путем с использованием известных фармацевтических составов, включая таблетки, капсулы или эликсиры для
10 перорального введения, суппозитории для ректального введения, стерильные растворы, суспензии или эмульсии для парентерального или внутримышечного введения или ингаляции и т.п. Введение путем ингаляции предпочтительно осуществляют с использованием распылителя, доставляя таким образом
15 соединение по изобретению в небольшие ткани легких, включая альвеолы и бронхиолы, предпочтительно, не вызывая раздражения или кашля у субъекта, получающего лечение.

Предпочтительно введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению осуществляют комбинацией способов введения либо отдельно
20 (например, с интервалом около 2 или более часов друг от друга), последовательно (например, с интервалом около 2 часов друг от друга), или параллельно в тоже самое время (например, одновременно), в том числе путем ингаляции и перорально, достигая эффективной дозировки.

25 В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения заболевания или состояния, при котором желательна или необходима активация рецепторов AT₂ (и таких заболеваний или состояний, при которых ингибирование ферментов СYP нежелательно), включая фиброз легких и, в частности, ИФЛ, причем этот способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения
30 настоящего изобретения посредством комбинации путей введения либо отдельно, последовательно, либо параллельно в одно и то же время, предпочтительно посредством ингаляции и перорально, для достижения эффективного количества или дозы, пациенту, нуждающемуся в такой терапии.

35 Такие комбинации путей введения, предпочтительно посредством ингаляции и перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных составов соединения по изобретению, оптимизированных для каждого пути введения.

Такие составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

5 Согласно следующему аспекту изобретения предложен фармацевтический состав, содержащий соединение по изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем.

Соединения по изобретению можно вводить в сочетании с другими агонистами AT₂, известными в данной области, такими как C21, а также в комбинации с антагонистами рецептора AT₁, известными в данной области, и/или в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Неограничивающие, но иллюстративные примеры антагонистов рецептора AT₁, которые можно использовать согласно вариантам реализации, включают азилсартан, кандесартан, эпросартан, фимасартан, ирбесартан, лозартан, милфасартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипиасартан, саприсартан, тазосартан, телмисартан, валсартан и/или их комбинации. Неограничивающие, но иллюстративные примеры ингибиторов АПФ, которые можно использовать согласно вариантам реализации, включают каптоприл, зофеноприл, эналаприл, рамиприл, хинаприл, периндоприл, лизиноприл, беназеприл, имидаприл, трандолаприл, фозиноприл, мозексиприл, цилазаприл, спираприл, темокаприл, алацеприл, церонаприл, делеприл, мовелтиприл и/или их комбинации.

Другие активные ингредиенты, которые можно вводить в комбинации с соединениями изобретения, включают динатрий хромогликат; антагонисты рецепторов эндотелина, такие как бозентан, амбризентан, ситаксентан и мацитентан; ингибиторы ФДЭ5, такие как силденафил и тадалафил: простациклин (эпопростенол) и его аналоги, такие как илопрост и трепростинил; другие биологические препараты, включая интерферон гамма-1b, этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб; и метотрексат. Дополнительные активные ингредиенты, находящиеся в стадии разработки, которые можно вводить совместно с соединениями настоящего изобретения, включают памревлумаб (анти-CTGF, фиброген); GLPG1690 (ингибитор аутоаксина, Galapagos), TD139 (ингибитор галектина-3, Galecto), PRM-151 (рекомбинантный пентраксин-2, Promedior), VBT-877 (ингибитор аутоаксина, Boehringer/Bridge), CC-90001 (ингибитор JNK, Celgene), PBI-4050 (двойной агонист GPR40/антагонист GPR84, Prometic), BMS-986020 (антагонист рецепторов лизофосфатидной кислоты, BMS), RVT-1601 (стабилизатор тучных клеток, Respivant), SMO4646 (ингибитор wnt-сигнала, United Therapeutics), KD25 (ингибитор Rho-ассоциированной киназы,

Kadmon Holdings), BG00011 (антагонист интегрин, Biogen), PLN-74809 (антагонист интегрин, Pilant Therapeutics), Саракатиниб (ингибитор киназы SRC, AstraZeneca), PAT-1251 (ингибитор лизилоксидазы 2, PharmAkea), ABM-125 (IL-25 MAB, Abeome) и TA5-115 (ингибитор мультикиназы, Otsuka).

5

В следующем аспекте изобретения соединения по изобретению находят особую полезность в комбинации с другими терапевтическими агентами в комбинированной терапии для лечения различных состояний, включая упомянутые выше. Поскольку соединения по изобретению демонстрируют минимальное ингибирование фермента CYP, такие комбинации особенно выгодны, когда другие терапевтические агенты, которые используются для применения при соответствующем состоянии, сами метаболизируются ферментами CYP.

10

Таким образом, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой интерстициальное заболевание легких, такое как ИФЛ, системный склероз или фиброзные заболевания, известные в данной области техники, соединения по изобретению предпочтительно вводят в комбинации с ингибитором галектина-3, рецептором лизофосфатидной кислоты 1 (LPA1), ингибитором аутоксина (ATX), рекомбинантным человеческим белком пентраксин-2 или признанным методом терапии для такого лечения, включая, помимо прочего, пирфенидон и/или нинтеданиб. Предпочтительно комбинация соединения настоящего изобретения представляет собой пирфенидон или его фармацевтически приемлемую соль, причем известно, что это соединение метаболизируется ферментами CYP, такими как CYP1A.

15

20

25

Кроме того, когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой хроническое заболевание почек, соединения по изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, которые также используются при таком лечении, такими как ирбесартан и/или торасемид, причем эти соединения, как известно, метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP2C9.

30

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой легочную гипертензию, соединения по изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, которые также используются при таком лечении, такими как селексипаг и/или силденафил, причем эти соединения, как известно, метаболизируются ферментами CYP, такими как CYP3A4.

35

Когда состоянием, подлежащим лечению или профилактике, является инфаркт миокарда и/или заболевание, связанное с инсультом, соединения по изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, которые также используются при таком лечении, такими как пропранолол, варфарин, клопидогрель, аторвастатин, цилостазол, лидокаин и/или симвастатин или их фармацевтически приемлемые соли, причем эти соединения, как известно, метаболизируются ферментами СYP, такими как СYP1A, СYP2СР и/или СYP3A4.

10

Когда состояние, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное заболевание, такое как ревматоидный артрит, рассеянный склероз или псориаз, соединения по изобретению предпочтительно вводят в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, которые также используются при таком лечении, включая, помимо прочего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как напроксен, целекоксиб, мелоксикам или его аналог (например, пироксикам) или индометацин; или лекарственное средство, такое как тизанидин, циклофосфамид, циклоспорин, дефлазакорт и/или гидрокортизон, рилузол или его фармацевтически приемлемая соль, причем эти соединения, как известно, метаболизируются ферментами СYP, такими как СYP1A, СYP2СР, СYP2С19 и/или СYP3A4.

Таким образом, соединения по изобретению особенно полезны при лечении заболевания или состояния, при которых желательна или необходима активация рецептора АТ₂, но при которых ингибирование ферментов СYP нежелательно, и поэтому их можно назначать для лечения заболеваний, включая упомянутые выше, в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, упомянутыми выше, которые метаболизируются посредством ферментативного пути СYP, является или может быть полезным, включая пирфенидон, напроксен, пропранолол, рилузол, тизанидин, варфарин, целекоксиб, клопидогрель, ирбесартан, мелоксикам, пироксикам, торасемид, циклофосфамид, индометацин, аторвастатин, цилостазол, циклоспорин, дефлазакорт, гидрокортизон, лидокаин, селексипаг, силденафил и/или симвастатин. Наиболее предпочтительно соединения по изобретению вводят в комбинации с пирфенидоном для лечения интерстициального заболевания легких, такого как ИФЛ.

Терапевтические агенты, которые можно использовать в сочетании с соединениями изобретения, включают различные стандартные методы лечения вирусных инфекций, включая терапию антителами (например, LY-CoV555/LY-CoV016 (бамланивимаб и этесевимаб), LY-CoV555 (бамланивимаб, Eli Lilly), REGN-COV2 (казиривимаб и имдевимаб), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001 (Synairgen), экулизумаб (Soliris; Alexion Pharmaceuticals), равулизумаб (Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), лэнзилумаб, леронлимаб, тоцилизумаб (Actemra; Roche), сарилумаб (Kevzara; Regeneron Pharma) и Октагам (Octapharma)), противовирусные препараты (например, осельтамивир, ремдесивир, фавилавир, молнупиравир, симепревил, даклатасвир, софосбувир, рибавирин, умифеновир, лопинавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир (Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), тейкопланин, барицитиниб (Olumiant; Eli Lilly), руксолитиниб (Jakavi; Novartis), тофацитиниб (Xeljanz; Pfizer), камостат-ингибитор TMPRSS2 или мезилат камостата, Actemra (Roche), AT-100 (rhSP-D), МК-7110 (CD24Fc; Merck)), OYA1 (OyaGen9), BPI-002 (BeyondSpring), NP-120 (Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals) и Галидесивир (Biocryst Pharma), противовоспалительные средства (например, НПВП, такие как ибупрофен, кеторолак, напроксен и т.п.), хлорохин, гидроксихлорохин, интерфероны (например, интерферон бета (интерферон бета-1a), тоцилизумаб (Актемра), леналидомид, помалидомид и талидомид), 20
анальгетики (например, парацетамол или опиоиды), противокашлевые средства (например, декстрометорфан), вакцинация (например, INO-4800 от Inovio Pharmaceuticals и Beijing Advaccine Biotechnology, если таковые имеются), плазма выздоравливающих от COVID-19 (ССР) и/или терапия пассивными антителами с использованием антител из крови людей, выздоровевших от инфекции SARS-CoV или SARS-CoV-2. 25

Дополнительные терапевтические средства, которые можно упомянуть, включают антифибротики (например, нинтеданиб и, в частности, пирфенидон), витамины (например, витамины В, С и D) и муколитики, такие как ацетилцистеин и амброксол. 30

Другие терапевтические агенты, которые можно использовать в сочетании с соединениями изобретения или их фармацевтически приемлемыми солями в соответствии с изобретением, включают кортикостероиды. Кортикостероиды 35
включают как природные кортикостероиды, так и синтетические кортикостероиды.

Природные кортикостероиды, которые можно упомянуть, включают кортизол (гидрокортизон), альдостерон, кортикостерон, кортизон, прегненолон, прогестерон, а также встречающиеся в природе предшественники и промежуточные продукты биосинтеза кортикостероидов и другие производные кортикостероидов природного происхождения, такие как 11-дезоксикортизол, 21-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерон, 18-гидроксикортикостерон, 21-дезоксикортизон, 11 β -гидроксиpregненолон, 11 β ,17 α ,21-тригидроксиpregненолон, 17 α ,21-дигидроксиpregненолон, 17 α -гидроксиpregненолон, 21-гидроксиpregненолон, 11-кетопрогестерон, 11 β -гидроксипрогестерон, 17 α -гидроксипрогестерон и 18-гидроксипрогестерон.

Синтетические кортикостероиды, которые можно упомянуть, включают кортикостероиды типа гидрокортизона (группа А), такие как ацетат кортизона, ацепонат гидрокортизона, ацетат гидрокортизона, бутепрат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, валерат гидрокортизона, тиксокортол и пивалат тиксокортола, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, хлорпреднизон, клопреднол, дифлупреднат, флуорокортизон, флуоцинолон, флуперолон, флупреднизолон, лотепреднол, предникарбат и триамцинолон; ацетониды и родственные вещества (группа В), такие как амцинонид, будесонид, десонид, флуоцинолона цетонид, флуоцинонид, галцинонид, триамцинолона ацетонид, циклесонид, дефлазакорт, формокортал, флуороксикортид, флунизолит и флуоцинолона ацетонид, вещества типа (бета)метазона (Группа С), такие как беклометазон, бетаметазон, дипропионат бетаметазона и валерат бетаметазона, дексаметазон, флуоокртолон, галометазон, мометазон и фуруат мометазона, алклометазон и дипропионат алклометазона, клобетазол и пропионат клобетазола, клобетазон и бутират клобетазона, клокортолон, десоксиметазон, дифлоразон, дифлуоокртолон, флуклорон, флуметазон, флуокортин, флупредниден и флупредниденацетат, флутикасон, флутикасона фуруат и флутикасона пропионат, мепреднизолон, параметазон, преднилитен, римексолон и улобетазол; вещества типа прогестерона, такие как флугестон, фторметолон, медризон и ацетат пребедиолона, и производные прогестерона (прогестины), такие как ацетат хлормадинона, ацетат ципротерона, медрогестон, ацетат медроксипрогестерона, ацетат мегестрола и ацетат сегестерона; а также другие кортикостероиды, такие как кортивазол и 6-метил-11 β ,17 β -дигидрокси-17 α -(1-пропинил)андроста-1,4,6-триен-3-он.

Предпочтительные кортикостероиды включают кортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и особенно дексаметазон.

5 Кроме того, терапевтические средства, которые можно использовать в сочетании с соединениями настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемыми солями, включают блокаторы рецепторов H₂, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, а также статины, противомикробные средства и противоаллергические/противоастматические средства.

10 Среди блокаторов H₂-рецепторов можно назвать фамотидин. Антикоагулянты, которые можно упомянуть, включают гепарин и низкомолекулярные гепарины (например, бемипарин, надропарин, ревиварин, эноксапарин, парнапарин, цертопарин, далтепарин, тинзапарин); пероральные антикоагулянты прямого действия (например, дабигатран, аргатробан, ривароксабан, апиксабан, 15 эдоксабан, бетриксабан, дарексабан, отамиксабан, летаксабан, эрибаксабан, гирудин, лепирудин и бивалирудин); антагонисты витамина K кумаринового типа (например, кумарин, аценокумарол, фенпрокумон, атроментин и фениндион) и синтетические пентасахаридные ингибиторы фактора Ха (например, 20 фондапаринукс, идрапаринукс и идрабиотапаринукс). Можно упомянуть антитромбоцитарные препараты, включая необратимые ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин и трифлузал); ингибиторы аденозиндифосфатных рецепторов (например, кангрелор, клопидогрель, прасугрель, тикагрелор и тиклопидин); ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол); антагонисты протеазо-активируемого рецептора-1 (например, 25 ворапаксар); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, абциксимаб, эптифибатид и тирофибан); ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамол); и ингибиторы тромбосана (например, терутробан, раматробан, сератродаст и пикотамид). Статины, которые можно упомянуть, включают аторвастатин, симвастатин и розувастатин. Можно упомянуть противомикробные 30 средства, включая азитромицин, цефтриаксон, цефуроксим, доксициклин, флуконазол, пиперациллин, тазобактам и тейкопланин. Можно упомянуть противоаллергические/противоастматические препараты, включая хлорфенамин, левоцетиризин и монтелукаст.

35 Таким образом, субъекты также могут (и/или уже могут) получать один или несколько любых других терапевтических агентов, упомянутых выше, под чем подразумевается получение предписанной дозы одного или нескольких из этих других терапевтических агентов до, в дополнение к и/или последующее лечение

соединениями настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемыми солями.

5 Когда соединения по изобретению «объединены» с другими терапевтическими агентами, как упомянуто выше, активные ингредиенты можно вводить вместе в одном и том же составе или вводить отдельно (одновременно или последовательно) в различных составах.

10 Такие комбинированные продукты обеспечивают введение соединений по изобретению в сочетании с другим терапевтическим агентом и, таким образом, могут быть представлены либо в виде отдельных составов, где по меньшей мере один из этих составов содержит соединение по изобретению, и по меньшей мере одна содержит другой терапевтический агент, или может быть представлен (т.е. составлен) в виде комбинированного препарата (т.е. представлен в виде единого
15 состава, включающего соединение по изобретению и другой терапевтический агент).

Таким образом, дополнительно обеспечен:

20 (1) фармацевтический состав, содержащий соединение по настоящему изобретению; терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом СУР); и фармацевтически приемлемый наполнитель (например, адъювант, разбавитель или носитель), такой состав здесь и далее именуется «комбинированным
25 препаратом»; и

(2) набор, включающий компоненты:

(А) фармацевтический состав, содержащий соединение по настоящему изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем
30 или носителем; и

(Б) фармацевтический состав, содержащий терапевтический агент, выбранный из описанных выше (например, тот, который, как известно, метаболизируется ферментом СУР), в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем,

35 каждый из компонентов (А) и (Б) представлен в форме, подходящей для введения в сочетании с другим.

В дополнительном аспекте изобретения обеспечен способ получения комбинированного препарата, как определено выше, который включает объединение соединения по изобретению, другого терапевтического агента и по меньшей мере одного (например, фармацевтически приемлемого) вспомогательного вещества.

В дополнительном аспекте изобретения обеспечен способ получения частей набора, определенного выше, который включает объединение компонентов (А) и (Б). Используемые в настоящем документе ссылки на объединение будут означать, что два компонента становятся пригодными для введения в сочетании друг с другом.

Таким образом, в отношении процесса получения набора, определенного выше, путем объединения двух компонентов друг с другом подразумевается, что два компонента набора могут быть:

- (i) получены в виде отдельных составов (т.е. независимо друг от друга), которые впоследствии объединяются для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии; или
- (ii) упакованы и представлены вместе как отдельные компоненты «комбинированной упаковки» для применения в сочетании друг с другом в комбинированной терапии.

Таким образом, дополнительно предлагается набор, включающий:
(I) один из компонентов (А) и (Б), как определено в настоящем документе; вместе с
(II) инструкцией по применению этого компонента в сочетании с другим из двух компонентов.

В зависимости от пациента, подлежащего лечению, и способа введения соединения по изобретению можно вводить в различных дозах. Хотя дозы будут варьироваться от пациента к пациенту, подходящие суточные дозы находятся в диапазоне от около 0,1 до около 1000 мг (например, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 мг и т.п. или любой диапазон или значения в нем) на пациента, вводимого в однократной или многократной дозе. Более предпочтительные суточные дозы находятся в диапазоне от около 0,1 до около 250 мг (например, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90,

95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 мг и т.п. или любой диапазон или значения в нем) на пациента. Особенно предпочтительная суточная доза находится в диапазоне от около 0,3 до около 100 мг на пациента.

5

Индивидуальные дозы соединений по изобретению могут находиться в диапазоне от около 0,1 до около 100 мг (например, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 мг и т.п. или любой диапазон или значения в нем).

10

В любом случае врач или квалифицированный специалист сможет определить фактическую дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного пациента, которая, вероятно, будет варьироваться в зависимости от состояния, подлежащего лечению, а также от возраста, веса, пола и реакция конкретного пациента, подлежащего лечению. Вышеупомянутые дозировки являются примерными для среднего случая; конечно, могут быть отдельные случаи, когда необходимы более высокие или более низкие диапазоны доз, и они входят в объем данного изобретения.

15

20

Преимущество применения соединений по изобретению посредством комбинации способов введения отдельно, и/или последовательно, и/или параллельно в одно и то же время заключается в обеспечении индивидуального лечения пациента, нуждающегося в терапии, с возможностью предотвращения и/или уменьшения побочных эффектов, а также настройки правильных уровней дозировки терапевтически эффективного количества соединения по изобретению.

25

Описанные в настоящем документе наборы могут содержать более одного состава, включающего подходящее количество/дозу соединения по изобретению, и/или более чем один состав, включающий подходящее количество/дозу другого терапевтического агента, чтобы обеспечить возможность повторения дозирования. Если присутствует более одного состава (содержащего одно из активных соединений), такие составы могут быть одинаковыми или могут отличаться с точки зрения дозы любого соединения, химического состава(ов) и/или физической формы(й).

30

35

Что касается описанных в настоящем документе наборов, под «введением в сочетании с» подразумевается, что соответствующие составы, содержащие соединение по настоящему изобретению и другой терапевтический агент,

вводятся последовательно, отдельно и/или одновременно в течение курса лечения соответствующего состояния.

5 Таким образом, в отношении комбинированного продукта согласно изобретению термин «введение в сочетании с» включает в себя то, что два компонента комбинированного продукта (соединение по изобретению и другой терапевтический агент) вводятся (необязательно повторно), либо вместе, или достаточно близко во времени, чтобы обеспечить благоприятный эффект для пациента, который является более сильным в течение курса лечения
10 соответствующего состояния, чем если бы либо состав, содержащий соединение по изобретению, либо состав, содержащий другой агент, был введен (необязательно неоднократно) отдельно, в отсутствие другого компонента, в течение одного и того же курса лечения. Определение того, обеспечивает ли комбинация больший положительный эффект в отношении и в течение курса
15 лечения конкретного состояния, будет зависеть от состояния, подлежащего лечению или предотвращению, но может быть обычным образом определена специалистом в данной области.

Кроме того, в контексте набора согласно изобретению термин «в сочетании с»
20 включает в себя то, что один или другой из двух составов можно вводить (необязательно неоднократно) до, после и/или во время приема, одновременно с введением другого компонента. При использовании в этом контексте термины «вводят одновременно» и «вводят в то же самое время» включают в себя то, что отдельные дозы соответствующего соединения по изобретению и другого
25 противовоспалительного агента вводятся в течение 48 часов (например, 24 часов) друг от друга.

Фармацевтические композиции/составы, комбинированные продукты и наборы, описанные в настоящем документе, могут быть получены в соответствии со
30 стандартной и/или принятой фармацевтической практикой.

Таким образом, в следующем аспекте изобретения обеспечен способ получения фармацевтической композиции/состава, как определено выше, причем этот процесс включает в себя объединение определенных соединений по изобретению,
35 как определено выше, с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами (например, адъювант, разбавитель и/или носитель).

В дополнительных аспектах изобретения обеспечен способ получения комбинированного продукта или набора, как определено выше, причем этот процесс включает в себя объединение определенных соединений по изобретению, как определено выше, с другим терапевтическим агентом, который полезен при
5 лечении соответствующего заболевания или расстройства, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого наполнителя.

Субъекты, подходящие для лечения составами по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, млекопитающих, в частности людей.

10

При использовании в настоящем документе по отношению к конкретному значению (например, количеству) термина «около» (или аналогичные термины, такие как «приблизительно») следует понимать как обозначающий, что такие значения могут варьироваться до 10% (в частности, до 5%, например, до 1%) от
15 определенного значения. Предполагается, что в каждом случае такие термины могут быть заменены обозначением « $\pm 10\%$ » и т.п. (или указанием отклонения конкретного количества, рассчитанного на основе соответствующего значения). Также предполагается, что в каждом случае такие условия могут быть удалены.

20 Соединения по изобретению имеют то преимущество, что они более эффективны, и/или устойчивы к метаболическому гидролизу, и/или не ингибируют ферменты СУР, упомянутые выше.

Соединения по изобретению также могут иметь то преимущество, что они могут
25 быть более эффективными, менее токсичными, действовать дольше, быть более сильными, вызывать меньше побочных эффектов, легче всасываться и/или иметь лучший фармакокинетический профиль (например, более высокая биодоступность при пероральном приеме и/или более низкий клиренс), чем соединения, известные из уровня техники, и/или обладают другими полезными
30 фармакологическими, физическими или химическими свойствами, чем соединения, известные из уровня техники, как для применения при лечении ИФЛ, так и для других целей. Такие эффекты могут быть оценены клинически, объективно и/или субъективно медицинским работником, субъектом лечения или наблюдателем.

35

Примеры

Изобретение будет далее описано со ссылкой на следующие примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения.

5 В случае несоответствия между номенклатурой и любыми соединениями, изображенными графически, преимущество имеет последнее (если это не противоречит каким-либо экспериментальным деталям, которые могут быть приведены, или если это не ясно из контекста).

Экспериментальные процедуры

10

Исходные материалы и промежуточные соединения, используемые в синтезе описанных в настоящем документе соединений, коммерчески доступны или могут быть получены способами, описанными в настоящем документе, или способами, известными в данной области техники.

15

Эксперименты обычно проводились в инертной атмосфере (азот или аргон), особенно в тех случаях, когда использовались реагенты или промежуточные продукты, чувствительные к кислороду или влаге. Эксперименты проводились в стеклянной посуде, высушенной в печи, с использованием стандартных методов работы с материалами, чувствительными к воздуху и влаге, если не указано иное.

20

Все приобретенные растворители и химикаты использовались без дополнительной очистки. Реакции с микроволновым нагревом проводили в герметично закрытых флаконах Biotage в одномодовом микроволновом реакторе Biotage, производящим контролируемое излучение на частоте 2450 МГц мощностью 0–400 Вт, оснащенным встроенным онлайн ИК-датчиком. Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), выполненной на пластинах Merck Silica Gel 60 F-254, и визуализировали с помощью УФ-света ($\lambda = 254$ нм). Автоматическую флэш-колоночную хроматографию (ФКХ) проводили на приборах Biotage Isolera Dalton 2000 с использованием коммерческих картриджей с силикагелем. Ручную ФКХ проводили с использованием коммерческих кремнеземных картриджей. Аналитическая ВЭЖХ/ЭСИ-МС выполнялась с использованием УФ-детектирования (214, 254 и 280 нм) и ионизации электрораспылением (ЭСИ) МС на колонке C18 (50x3,0 мм, размер частиц 2,6 мкм, размер пор 100 Å) с градиентами ацетонитрила в 0,05% водном растворе HCOOH в качестве подвижной фазы при скорости потока 1,5 мл/мин. Молекулярные массы с высоким разрешением (ВРМС) определяли на масс-спектрометре, оснащенном источником ЭСИ и гибридной линейной ионной ловушкой 7-T (LTQ). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимали на

25

30

35

приборе Bruker Avance III HD или Bruker Avance Neo. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F снимали при 400, 101, 126 и 376 МГц, соответственно. Химические сдвиги (δ) указаны в м.д. по отношению к триметилсилану по сигналам остаточного растворителя (^1H : CDCl_3-d при 7,26 м.д., $\text{MeOD}-d_4$: при 3,31 м.д. квинтет, Ацетон d_6 : при 2,09 м.д., септет; $\text{DMCO}-d_6$ при 2,50 м.д., септет, ^{13}C : CDCl_3 : при 77,16 м.д., триплет; $\text{MeOD}-d_4$: при 49,00 м.д., септет; Ацетон- d_6 : при 29,84 м.д., септет; $\text{DMCO}-d_6$: при 39,52 м.д., септет). Спектры ЯМР ^{13}C и ЯМР ^{19}F снимали с расщеплением протонов. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг δ /м.д., интеграция (только ^1H), мультиплетность (с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = квартет, ш. = широкий, м = мультиплет или их комбинации; сигналы ^{13}C являются синглетами, если не указано иное), константы расщепления J в герцах (Гц), присвоение. ^1H COSY, HSQC и HMBC использовались там, где это было необходимо, для облегчения определения структуры. Все конечные соединения имели чистоту $\geq 95\%$ по данным ВЭЖХ (УФ при 254 нм) и ЯМР. Данные масс-спектрометрии представлены методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Химические сдвиги для данных ЯМР выражаются в миллионных долях (м.д., δ) относительно остаточных пиков используемого дейтерированного растворителя.

Для синтезов, относящихся к общим процедурам, условия реакции (например, продолжительность реакции или температура) могут различаться. Обычно за реакциями следили с помощью тонкослойной хроматографии или ЖХ-МС и при необходимости подвергали обработке. Степень очистки может варьироваться в зависимости от эксперимента: как правило, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирались так, чтобы обеспечить соответствующий R_f и/или время удерживания. Некоторые продукты очищали с помощью сверхкритической флюидной хроматографии, например, на колонке с обращенной фазой, используя комбинации растворителей с подвижной фазой А; CO_2 и В: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$. Некоторые соединения очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, флэш-хроматографии на колонке или ручной обращенной колонке C_{18} с полярностью $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$.

Примеры

35 Пример 1

N -(5-Бромпиримидин-2-ил)-4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

(a) 1-[(4-Бромфенил)метил]-2-трет-бутил-имидазол

NaH (0,460 г, 12,0 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-трет-бутил-1H-имидазолу (0,993 г, 8,00 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (0,27 М) при 0 °С. Через 20 мин добавляли 4-бромбензилбромид (2,00 г, 8,00 ммоль, 1 экв.). Полученной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи, затем гасили водой (15 мл). Продукт экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 × 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде бледно-желтого кристаллического твердого вещества (2,34 г, >99% выход) с >95% чистотой. ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,48 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,08 – 6,98 (м, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 2H), 6,71 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 1,42 (с, 9H).

15 (b) *N*-(трет-Бутил)-4-изобутил-2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксаборокан-2-ил)бензолсульфонамид

n-Бутиллитий (7,59 мл, 19,0 ммоль, 4,74 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *N*-трет-бутил-4-изобутилбензолсульфонамида (1,08 г, 4,00 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при -78 °С. Полученный бледно-желтый раствор перемешивали в течение 30 минут при -78 °С и затем в течение 45 минут при 0 °С. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли триизопропилборат (2,71 мл, 11,7 ммоль, 2,94 экв.). Через 15 минут раствору давали нагреться до 0 °С и перемешивали еще 45 минут, в течение которых наблюдали образование белого осадка. Добавляли соляную кислоту (25 мл, 2 М водн.) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Полученный прозрачный раствор частично упаривали, разбавляли водой (10 мл) и продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 25 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением вязкого желтого масла. Неочищенную бороновую кислоту растворяли в ДМСО (2 мл) и толуоле (30 мл). Добавляли метилиминодиуксусную кислоту (0,696 г, 4,73 ммоль, 1,18 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали соляной кислотой (3 × 50 мл, 0,1 М водн.). Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали ФКХ (10-100% этилацетата в изогексане) с получением продукта как белого аморфного твердого вещества (0,92 г, 54% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,42 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H),

6,68 (д, $J = 3,7$ Гц, 0Н), 4,46 (с, 1Н), 2,69 (д, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 2,07 – 1,76 (м, 1Н), 1,28 (с, 9Н), 0,95 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н).

5 (с) *N*-трет-Бутил-2-[4-[(2-трет-бутилимидазол-1-ил)метил]фенил]-4-изобутилбензолсульфонамид

1-[(4-бромфенил)метил]-2-трет-бутилбензимидазол (0,293 г, 1,00 ммоль, 1 экв.), *N*-(трет-Бутил)-4-изобутил-2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксаборокан-2-ил)бензолсульфонамид (со стадии (b) выше; 0,446 г, 1,05 ммоль, 1,05 экв.), K_2CO_3 (0,415 г, 3,00 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (57,8 мг, 0,50 ммоль, 0,05 экв.) суспендировали в смеси дегазированного толуола (6 мл), EtOH (2 мл) и воды (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 60 минут под микроволновым излучением в закрытой микроволновой колбе, затем давали остыть до температуры окружающей среды. Реакцию гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением желтого вязкого масла. Неочищенный продукт растворяли в трифторуксусной кислоте (12 мл) и перемешивали при 45 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали ФКХ (0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением соединения, указанного в подзаголовке, в виде белого аморфного твердого вещества з 61 % выходом (0,260 г). 1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,00 (дд, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1Н), 7,53 – 7,47 (м, 2Н), 7,45 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,28 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 2Н), 7,06 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 7,02 (д, $J = 1,8$ Гц, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 4,68 (с, ш. 2Н), 2,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 1,99 – 1,83 (м, 1Н), 1,59 (с, 9Н), 0,92 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н).

30 (d) *N*-(5-Бромпиримидин-2-ил)-4'-((2-трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Сульфонамид со стадии (с) выше (23,9 мг, 50,5 мкмоль, 1 экв.), 5-бром-2-хлорпиримидин (10,9 мг, 56,5 мкмоль, 1,12 экв.) и карбонат калия (41,8 мг, 0,303 ммоль, 6 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) нагревали при 120 °С в течение 1 ч под МВ-облучением. Неочищенную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (30-70% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и после лиофилизации полученный продукт представлял собой белое аморфное твердое вещество (10,9 мг, выход 37%). 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ-*d*) δ 8,53 (ш, 1Н), 8,34

(с, 2H), 8,11 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,27 – 7,15 (м, 2H), 7,11 – 6,94 (м, 4H), 6,92 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,15 – 1,77 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,91 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 159,5, 156,4, 155,2, 148,3, 141,3, 140,1, 137,5, 136,2, 134,0, 131,5, 130,5, 129,2, 126,9, 125,6, 123,3, 112,8, 51,6, 45,7, 34,3, 30,9, 30,1, 22,6. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 582,1538; найдено: 582,1542.

Пример 2

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бром-5-хлорпиримидин (0,165 ммоль, 1,5 экв.), йодид меди (I) (11,0 мкмоль, 0,1 экв.) и N,N' -диметилендиамин (0,110 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-70% MeCN в воде с 0,05 % муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,6 мг, 9% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,30 (с, 2H), 8,16 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,22 – 7,11 (м, 2H), 7,11 – 6,96 (м, 4H), 6,94 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 2,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,11 – 1,72 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,89 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 157,5, 156,4, 155,2, 148,4, 141,4, 140,3, 137,3, 136,6, 134,1, 131,4, 130,6, 129,4, 127,2, 125,4, 124,6, 123,9, 52,0, 45,7, 34,5, 31,0, 29,9, 22,6. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,2044; найдено: 538,2044.

Пример 3

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бром-5-фторпиримидин (116 мкмоль, 1,22 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (11,1 мг, 23% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,24 (с, 2H), 8,16 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,19 – 7,08 (м, 2H), 6,96 (дд, $J = 5,1, 3,1$ Гц, 3H), 6,90 (д, $J = 1,5$ Гц,

1Н), 6,85 (д, $J = 1,5$ Гц, 1Н), 5,30 (с, 2Н), 2,52 (д, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 1,97 – 1,70 (м, 1Н), 1,41 (с, 9Н), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 154,9 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 256,0$ Гц), 154,9, 153,5 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2,5$ Гц), 148,2, 146,6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ Гц), 140,8, 139,7, 136,9, 135,4, 133,8, 131,3, 130,2, 129,1, 126,7, 125,0, 123,1, 51,4, 45,5, 34,1, 30,6, 29,9, 22,5. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -147,1. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,2339; найдено: 522,2317.

Пример 4

10 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бром-5-(трифторметил)пиримидин (0,129 ммоль, 1,1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-70% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (10,9 мг, 16% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,48 (с, 2Н), 8,10 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,26 (дд, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1Н), 7,13 (дд, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 2Н), 7,00 – 6,83 (м, 5Н), 5,31 (с, 2Н), 2,46 (д, $J = 7,0$ Гц, 2Н), 1,91 – 1,73 (м, 1Н), 1,39 (с, 9Н), 0,82 (д, $J = 6,3$ Гц, 6Н). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 163,3, 162,5, 155,2, 153,4, 144,4, 139,6, 139,4, 136,4, 132,6, 129,6, 129,3, 127,7, 125,4, 124,7, 124,5 (к, $^1J_{\text{C-F}} = 270,3$ Гц), 122,8, 113,5 (к, $^2J_{\text{C-F}} = 34,3$ Гц), 50,2, 48,7, 44,0, 33,3, 29,6, 22,2. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -63,05 – -70,11 (м). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572,2307; найдено: 572,2302.

Пример 5

30 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бромтиазол (0,117 ммоль, 1 экв.), йодид меди (I) (11,7 мкмоль, 0,1 экв.) и N,N' -диметилендиамин (0,110 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (17,2 мг, 29% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол-

d_4 , хлороформ- d) δ 8,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,45 – 7,20 (м, 3Н), 7,09 (д, $J = 1,7$ Гц, 1Н), 7,04 – 6,93 (м, 4Н), 6,89 (д, $J = 4,5$ Гц, 1Н), 6,55 (д, $J = 4,5$ Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 2,52 (д, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,08 – 1,77 (м, 1Н), 1,47 (с, 9Н), 0,89 (д, $J = 6,5$ Гц, 6Н). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 169,5, 154,5, 147,3, 141,1, 141,0, 137,5, 135,4, 133,8, 130,7, 129,5, 128,9, 126,7, 124,5, 124,0, 122,7, 108,7, 52,1, 45,5, 34,3, 30,8, 29,5, 22,6. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ [M+H] $^+$ 509,2045; найдено: 509,2047.

Пример 6

10 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (94,5 мкмоль, 1,1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был почти белым аморфным твердым веществом (5,2 мг, 10% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,55 (с, 2Н), 8,17 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,32 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1Н), 7,19 (дд, $J = 8,5, 3,0$ Гц, 2Н), 7,05 – 6,96 (м, 3Н), 6,96 – 6,84 (м, 2Н), 5,35 (с, 2Н), 2,53 (д, $J = 7,0$ Гц, 2Н), 2,06 – 1,70 (м, 1Н), 1,44 (с, 9Н), 0,95 – 0,53 (м, 6Н). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 161,7, 154,8, 146,7, 141,8, 140,9, 139,4, 135,6, 133,6, 131,0, 130,5, 129,1, 127,2, 124,6, 122,3, 122,3, 117,2, 99,1, 52,6, 45,8, 34,6, 31,1, 29,4, 22,6. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 529,2386; найдено: 529,2386.

Пример 7

30 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

(а) 1-(4-Бром-2-фторбензил)-2-(трет-бутил)-1H-имидазол

Указанное в подзаголовке соединение, получали используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (а) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали 4-бром-1-(бромметил)-2-фтор-бензол (8,21 ммоль, 1 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (30% этилацетат в изогексане) с получением продукта как бледно-желтого аморфного твердого вещества (2,56 г, 39% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,24 (дд, $J = 9,5, 1,9$ Гц, 1Н), 7,21

- 7,16 (м, 1H), 6,93 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,55 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 1,35 (с, 9H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Хлороформ- d) δ -115,61 (т, $J = 8,7$ Гц).

5 (b) 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение получали используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (с) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали 1-[(4-бром-2-фтор-фенил)метил]-2-трет-бутил-имидазол (стадия (а) выше; 0,942 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта как бледно-желтого аморфного твердого вещества (0,250 г, 60% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 3H), 7,13 – 6,97 (м, 3H), 5,50 (с, 2H), 5,32 (с, ш. 2H), 2,51 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,96 – 1,78 (м, 1H), 1,57 (с, 9H), 0,89 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Хлороформ- d) δ -75,37.

20 (c) 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (d) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали 2-бромпиримидин (0,144 ммоль, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (20,1 мг, 40% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,38 (т, $J = 3,7$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,09 – 6,90 (м, 3H), 6,90 – 6,80 (м, 2H), 6,73 – 6,59 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 2,53 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,97 – 1,75 (м, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 159,7 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 247,5$ Гц), 158,8, 157,0, 154,9, 148,2, 142,2 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Гц), 139,2, 135,9, 133,4, 131,2, 129,6, 128,9 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 125,9 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3,2$ Гц), 125,0, 123,9 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,5$ Гц), 123,0, 117,4 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,2$ Гц), 116,1, 45,9 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Гц), 45,5, 34,1, 30,7, 29,7, 22,5. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -115,09 (т, $J = 8,9$ Гц). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,2339; найдено: 522,2328.

Пример 8

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бромтиазол (91,0 мкмоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (27-38% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (10,4 мг, 22% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,05 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25 – 7,12 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,06 – 7,02 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,94 – 6,87 (м, 2H), 6,78 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,56 (т, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 2,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,09 – 1,77 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 169,8, 159,8 (д, ¹J_{C-F} = 246,6 Гц), 155,1, 147,2, 143,2 (д, ³J_{C-F} = 8,4 Гц), 139,8 (д, ⁵J_{C-F} = 1,8 Гц), 138,1, 133,5, 129,2 (д, ³J_{C-F} = 5,2 Гц), 128,5 (д, ⁴J_{C-F} = 4,0 Гц), 126,6 (д, ⁴J_{C-F} = 3,3 Гц), 125,5, 124,1, 123,5 (д, ²J_{C-F} = 14,3 Гц), 123,0, 117,6 (д, ²J_{C-F} = 22,0 Гц), 108,8, 46,0 (д, ³J_{C-F} = 4,7 Гц), 45,5, 34,2, 30,8, 29,9, 22,6. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -118,68. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₇H₃₂FN₄O₂S₂ [M+H]⁺ 527,1951; найдено: 527,1944.

Пример 9

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бром-5-фторпиримидин (0,111 ммоль, 1,22 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (32-55% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (13,7 мг, 28% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,30 (д, *J* = 0,6 Гц, 2H), 8,15 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J* = 10,9, 1,6 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,01 – 6,96 (м, 2H), 6,93 (дд, *J* = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,88 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,02 – 1,73 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 159,7 (д, ¹J_{C-F} = 247,4 Гц), 155,0 (д, ¹J_{C-F} = 256,3 Гц), 155,0, 153,6 (д, ⁴J_{C-F} = 2,7 Гц), 148,3, 146,6 (д, ²J_{C-F} = 22,6 Гц), 142,0 (д, ³J_{C-F} = 8,2 Гц), 139,4, 135,6, 133,5, 131,3, 129,6, 128,8 (д, ³J_{C-F}

= 3,9 Гц), 126,0 (д, $^4J_{C-F} = 3,2$ Гц), 125,6 (д, $^4J_{C-F} = 2,9$ Гц), 124,2 (д, $^2J_{C-F} = 14,3$ Гц), 122,8, 117,3 (д, $^2J_{C-F} = 22,1$ Гц), 45,7 (д, $^3J_{C-F} = 4,5$ Гц), 45,5, 34,1, 30,6, 29,9, 22,5. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -114,59 (д, $J = 10,1$ Гц), -141,47. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $C_{28}H_{32}F_2N_5O_2S$ $[M+H]^+$ 540,2245; найдено: 540,2229.

Пример 10

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

10

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бром-5-хлорпиримидин (0,144 ммоль, 1,5 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,7 мг, 11% выход) после лиофилизации. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 ,) δ 8,45 (с, 2H), 7,98 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 7,09 – 6,95 (м, 3H), 6,83 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,51 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,95 – 1,71 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 0,85 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 ,) δ 158,5 (д, $^1J_{C-F} = 245,0$ Гц), 156,4, 156,1, 153,5, 146,1, 141,0 (д, $^3J_{C-F} = 8,4$ Гц), 138,4, 136,6, 132,7, 129,4, 128,7, 128,0 (д, $^3J_{C-F} = 4,3$ Гц), 125,5 (д, $^4J_{C-F} = 3,0$ Гц), 125,3, 123,8 (д, $^2J_{C-F} = 14,6$ Гц), 123,1, 122,2, 116,3 (д, $^2J_{C-F} = 22,0$ Гц), 44,7 (д, $^3J_{C-F} = 3,9$ Гц), 44,0, 33,2, 29,7, 29,5, 22,1. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 ,) δ -118,76 (дд, $J = 11,0, 8,2$ Гц). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $C_{28}H_{32}ClFN_5O_2S$ $[M+H]^+$ 556,1949; найдено: 556,1938.

15

20

25

Пример 11

N-(5-Бромпиримидин-2-ил)-4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

30

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 5-бром-2-хлорпиримидин (97,8 мкмоль, 1,12 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (35-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (4,5 мг, 9% выход) после лиофилизации. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (д, $J = 1,0$ Гц, 2H), 7,99 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 8,3, 1,8$

35

Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 1H), 7,07 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,05 – 6,97 (м, 2H), 6,90 – 6,85 (м, 1H), 6,86 – 6,76 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 2,52 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,95 – 1,74 (м, $J = 6,7$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,85 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 158,5 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245,2$ Гц), 158,5, 155,8, 153,3, 146,2, 140,8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,5$ Гц), 138,3, 136,2, 132,7, 129,4, 128,7, 128,0 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,7$ Гц), 125,4, 124,9, 123,6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,6$ Гц), 122,2, 116,2 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21,9$ Гц), 111,9, 44,7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 43,8, 33,1, 29,5, 29,4, 22,1. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -118,76 (дд, $J = 11,0, 8,2$ Гц). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrFN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600,1444; найдено: 600,1451.

10 Пример 12

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (90,7 мкмоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (10,2 мг, 21% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,51 (с, 2H), 8,12 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,16 – 7,00 (м, 4H), 7,00 – 6,89 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,51 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,99 – 1,78 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 161,0, 160,5, 159,1 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245,7$ Гц), 153,3, 145,5, 142,6 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,5$ Гц), 138,4, 138,1, 132,4, 129,6, 128,6, 128,5 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3,9$ Гц), 125,8 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 2,9$ Гц), 123,0, 122,4 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 6,1$ Гц), 122,1 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,4$ Гц), 116,8 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,1$ Гц), 116,7, 98,5, 45,8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 44,4, 33,5, 29,9, 29,0, 22,2. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6 , метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -118,77. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547,2291; найдено: 547,2299.

30

Пример 13

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилксазол-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

35 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бром-4,5-диметилксазол (0,117 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-45% воды в MeCN с 0,05%

муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (3,2 мг, 5% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,08 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,15 – 7,02 (м, 3H), 7,03 – 6,90 (м, 2H), 5,44 (с, 2H), 2,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,93 – 1,84 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,92 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 156,6, 155,0, 147,1, 141,3, 141,2, 139,4, 137,1, 136,3, 134,0, 131,1, 129,0, 129,0, 126,7, 124,0, 123,9, 119,3, 52,1, 45,7, 34,4, 31,0, 29,8, 22,6, 9,3, 8,1. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,2586; найдено: 521,2590.

10

Пример 14

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 3-бром-6-метокси-пиридазин (0,129 ммоль, 1,1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (35-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (6,1 мг, 10% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,05 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 2H), 7,29 – 7,14 (м, 2H), 7,04 – 6,91 (м, 4H), 6,86 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,51 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,96 – 1,79 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 0,88 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 159,0, 154,3, 154,0, 147,4, 142,0, 141,1, 139,6, 134,7, 134,0, 131,4, 130,0, 129,5, 129,0, 127,4, 127,3, 125,3, 119,7, 55,4, 52,9, 45,7, 34,7, 31,1, 28,8, 22,6. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534,2539; найдено: 534,2531.

20

25

Пример 15

30 4'-((2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

(а) 2-(1-(4-Бромбензил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол

35 *n*-Бутиллитий (0,371 мл, 0,928 ммоль, 1,10 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору диизопропиламина (0,143 мл, 1,01 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ при -78 °С. Полученный бледно-желтый раствор перемешивали в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли раствор 1-[(4-

бромфенил)метил]имидазола (0,200 г, 0,844 ммоль, 1 экв.) в ТГФ. Полученный оранжевый раствор перемешивали еще 30 мин. По каплям добавляли ацетон (0,125 мл, 1,69 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь перемешивали еще 1 час. Бесцветному раствору давали нагреться до 0 °С и гасили хлоридом аммония (водный, насыщенный). Добавляли воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3 x 25 мл), промывали водой (50 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (100% этилацетат) с получением продукта как белое аморфное твердое вещество (249 мг, 68% выход).
5
10 ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,92 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,71 – 6,57 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 1,53 (с, 6H).

(b) 4'-((2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

15

Указанное в подзаголовке соединение получали используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (с) в Примере 1 выше, за исключением того, что использовали 2-[1-[(4-бромфенил)метил]имидазол-2-ил]пропан-2-ол (стадия (а) выше; 0,115 г, 0,390 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением продукта как бледно-желтого аморфного твердого вещества (93,0 мг, 56% выход после двух стадий). ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,96 (дд, *J* = 8,1, 5,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J* = 7,8, 4,4 Гц, 2H), 7,22 (дк, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,17 – 7,09 (м, 2H), 7,05 (к, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 6,80 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,59 (с, ш., 2H), 3,43 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,52 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,04 – 1,78 (м, 1H), 1,65 – 1,59 (м, 9H), 0,90 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

20
25

(c) 4'-((2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

30

Указанное в заголовке соединение получали, используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (d) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали 4'-((2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид (со стадии (b) выше; 39,1 мг, 82,3 мкмоль) и 2-бромпиримидин (0,099 ммоль, 1,2 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,6 мг, 14% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-

35

d_4 , хлороформ- d) δ 8,31 (д, $J = 4,8$ Гц, 2Н), 8,20 (д, $J = 8,2$ Гц, 1Н), 7,53 – 7,39 (м, 1Н), 7,31 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,12 – 6,95 (м, 5Н), 6,92 – 6,81 (м, 2Н), 5,39 (с, 2Н), 2,49 (д, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 1,94 – 1,79 (м, 1Н), 1,62 (с, 6Н), 0,86 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н). ^{13}C -ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,9, 157,1, 152,5, 148,1, 140,9, 140,0, 136,5, 135,9, 133,7, 131,4, 130,3, 129,2, 127,6, 123,6, 123,1, 116,0, 70,5, 51,7, 45,6, 30,7, 30,0, 22,5. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2226; найдено: 506,2220.

Пример 16

10 3-(4-((2-(трет-Бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиридин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

(а) N-(трет-Бутил)-5-изобутил-3-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

15

Указанное в подзаголовке соединение, получали используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (b) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали N-трет-бутил-5-изобутил-тиофен-2-сульфонамид (1,00 г, 3,65 ммоль), триизопропилборат (2,53 мл, 10,9 ммоль) и метилиминодиуксусную кислоту (0,748 г, 5,09 ммоль). Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (10-100% этилацетат в изогексане) с получением продукта как бледно-желтого аморфного твердого вещества (1,56 г, 77% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 6,87 (д, $J = 0,8$ Гц, 1Н), 5,20 (с, 1Н), 3,98 (м, 4Н), 2,82 (с, 3Н), 2,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 2Н), 1,89 (м, 1Н), 1,25 (с, 9Н), 0,93 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н).

25

(b) 3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид

Указанное в подзаголовке соединение, получали используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (с) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали N-(трет-бутил)-4-изобутил-2-(6-метил-4,8-диоксо-1,3,6,2-диоксазаборокан-2-ил)бензолсульфонамид (со стадии (а) выше; 0,451 г, 1,05 ммоль, 1,05 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью ФКХ (0-10% MeOH в CH_2Cl_2) с получением продукта как бледно-желтого аморфного твердого вещества (0,364 г, 75% выход после двух стадий, 90% чистота). ^1H -ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,53 (д, $J = 7,8$ Гц, 2Н), 7,31 (с, 1Н), 7,19 – 6,93 (м, 3Н), 6,69 (с, 1Н), 5,76 (с, ш., 2Н), 5,46 (с, 2Н), 2,61 (д, $J = 7,0$ Гц, 2Н), 2,12 – 1,78 (м, 1Н), 1,49 (с, 9Н), 0,92 (д, $J = 6,6$, 6Н).

(с) 3-(4-((2-(трет-Бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя процесс аналогичный тому, что описан на стадии (d) Примера 1 выше, за исключением того, что использовали 3-(4-((2-(трет-бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутилтиофен-2-сульфонамид (со стадии (b) выше; 92,6 мг, 0,204 ммоль) и 2-бромпиримидин (0,306 ммоль, 1,5 экв.). Неочищенный продукт очищали с
10 помощью препаративной ВЭЖХ (25-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (10,0 мг, 9% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,45 – 8,32 (м, 2H), 7,16 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,80 – 6,71 (м, 3H), 6,63 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,68 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,98 – 1,82 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 0,95
15 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 158,6, 156,6, 154,7, 151,3, 145,3, 137,5, 134,4, 132,3, 129,8, 129,6, 126,6, 125,0, 123,1, 116,0, 51,2, 39,6, 33,9, 31,0, 29,8, 22,4. ВРМС (APCI⁺): расч. для C₂₆H₃₂N₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 510,1992; найдено: 510,1992.

20 Пример 17

4'-((2-(трет-Бутил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-бромпиримидин (0,099 ммоль, 1,2 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым
25 веществом (6,7 мг, 16% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,14 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,32 – 7,18 (м, 4H), 7,13 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,94 (т, *J* = 4,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,96 – 1,78 (м, 1H), 1,53 (с, 9H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 159,2, 157,6, 154,3, 148,4, 141,1, 140,9, 136,6, 135,0, 133,9, 131,3, 130,9, 129,5,
30 127,7, 125,2, 120,1, 116,5, 52,8, 45,7, 34,7, 31,0, 29,0, 22,6. ВРМС (APCI⁺): расч. для C₂₈H₃₄N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 504,2428; найдено: 504,2438.

Пример 18

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 5-бром-4-метокси-
5 пиримидин (0,095 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным
10 твердым веществом (9,2 мг, 18% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,40 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,26 – 7,17 (м, 2H), 7,12 – 6,98 (м, 4H), 6,95 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,02 – 1,72 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,90 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 162,5, 154,9, 154,1, 148,7, 148,2, 141,9, 140,8, 137,0, 136,3, 134,5, 131,2, 130,5, 129,8, 127,1,
15 125,1, 122,1, 121,7, 54,8, 52,6, 45,7, 34,7, 31,2, 29,2, 22,6. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₆N₅O₃S [M+H]⁺ 534,2539; найдено: 534,2538.

Пример 19

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-
20 5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 5-бром-4,6-
25 диметоксипиримидин (0,095 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-60% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным
30 твердым веществом (7,4 мг, 14% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,22 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,26 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (м, 3H), 7,03 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,70 (с, 6H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,17 – 1,79 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 167,4, 155,6, 154,9, 147,4, 141,4, 141,1, 137,9, 136,3, 133,8, 130,7, 129,9, 128,8, 126,7, 123,9, 123,8, 103,7, 54,8, 52,0, 45,6, 34,3, 30,9, 29,7, 22,6. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₃₀H₃₈N₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 564,2645; найдено: 564,2640.

35

Пример 20

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-
2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 1 выше, за исключением того, что 2-хлор-5-метилпиримидин (0,120 ммоль, 1,69 экв.) использовали на финальной стадии.

5 Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был бледно-желтым аморфным твердым веществом (4,6 мг, 13% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,32 – 8,11 (м, 3H), 7,36 (дд, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,92 – 6,82 (м, 4H), 5,23
10 (с, 2H), 2,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,01 – 1,77 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 0,89 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 159,0, 155,7, 155,3, 148,3, 141,3, 140,1, 137,7, 136,6, 134,1, 131,5, 130,6, 129,4, 127,0, 125,9, 125,4, 123,8, 51,7, 45,7, 34,4, 31,1, 30,1, 22,6, 14,8. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₆N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 518,2590; найдено: 518,2591.

15

Пример 21

4'-((2-(трет-Бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

20 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бром-5-(трифторметил)пиримидин (0,0744 ммоль, 1,1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-55% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым
25 аморфным твердым веществом (13,9 мг, 35% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,57 (с, 2H), 8,17 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,16 – 6,83 (м, 6H), 5,41 (с, 2H), 2,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,03 – 1,81 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,89 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,6, 160,1 (д, ¹J_{C-F} = 247,7 Гц), 156,4, 154,6, 148,1,
30 143,0 (д, ³J_{C-F} = 9,3 Гц), 139,5, 136,5, 133,4, 131,1, 129,6, 129,3 (д, ³J_{C-F} = 3,7 Гц), 126,3 (д, ³J_{C-F} = 3,4 Гц), 124,1 (к, ¹J_{C-F} = 270,9 Гц), 123,6, 123,3, 123,0 (д, ²J_{C-F} = 14,4 Гц), 118,8 (к, ²J_{C-F} = 34,2 Гц), 117,5 (д, ²J_{C-F} = 22,1 Гц), 46,5 (д, ³J_{C-F} = 4,4 Гц), 45,6, 34,2, 30,7, 29,5, 22,6. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -62,55, -119,00 (дд, *J* = 10,5, 7,2 Гц). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₂F₄N₅O₂S⁺: [M+H]⁺
35 590,2213; найдено: 590,2206.

Пример 22

4'-((2-(трет-Бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 5-бром-4-метокси-
5 пиримидин (0,0676 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (13,1 мг, 35% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,51 – 8,33 (м, 1H), 8,22 – 8,10 (м, 1H), 7,98 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,34 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,13 – 6,96 (м, 5H), 6,90 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,55 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,80 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 0,90 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,0 (д, ¹*J*_{C-F} = 247,1 Гц), 155,2, 153,7, 148,6, 147,6 (д, ⁴*J*_{C-F} = 2,4 Гц), 142,5 (д, ³*J*_{C-F} = 7,9 Гц), 140,3, 136,5, 134,1, 130,4, 129,9, 128,8, 126,8, 125,0, 124,2 (д, ²*J*_{C-F} = 14,3 Гц), 123,4, 121,8, 117,6 (д, ²*J*_{C-F} = 22,3 Гц), 54,8, 46,3 (д, ³*J*_{C-F} = 3,9 Гц), 45,5, 34,4, 30,9, 29,8, 22,6. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -116,73 – -122,27 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₅FN₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 552,2445; найдено: 552,2436.

20 Пример 23

4'-((2-(трет-Бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 3-бром-6-метокси-
25 пиридазине (0,0676 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (32-37% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (14,7 мг, 39% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,08 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (м, 1H), 7,39 – 7,29 (м, 1H), 7,25 – 7,18 (м, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,82 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,99 – 1,82 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 0,92 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 159,8^a (д, ¹*J*_{C-F} = 247,2 Гц), 158,5, 154,8^a, 147,1, 30 143,4 (д, ³*J*_{C-F} = 8,0 Гц), 139,4 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,5 Гц), 139,1^a, 135,3, 133,4, 129,4, 128,6, 128,5, 127,2, 126,7 (д, ³*J*_{C-F} = 3,3 Гц), 124,6, 123,0 (д, ²*J*_{C-F} = 14,5 Гц), 122,9, 121,5, 117,7 (д, ²*J*_{C-F} = 22,1 Гц), 55,2, 46,2 (д, ³*J*_{C-F} = 4,4 Гц), 45,5, 34,2, 30,7, 29,7, 22,6. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -119,45 (дд, *J* = 11,0, 7,7 Гц). ВРМС

(ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₅FN₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 552,2445; найдено: 552,2437. [a]
Идентифицировали с помощью 2D ЯМР.

Пример 24

5 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилноксазол-2-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бром-4,5-диметил-ноксазоле (0,0676 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым
10 веществом (16,6 мг, 46% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,12 (м, 3H), 7,09 – 6,82 (м, 4H), 5,45 (с, 2H), 2,54 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,93 – 1,81 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 0,90 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,1 (д, ¹*J*_{C-F} = 247,0 Гц), 156,4, 154,8, 147,1, 143,9 (д, ³*J*_{C-F} = 8,7 Гц), 139,5 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,5 Гц), 139,2, 137,2, 133,5, 129,4, 129,0, 128,8 (д, ³*J*_{C-F} = 3,9 Гц), 126,9 (д, *J* = 2,6 Гц), 124,0, 123,2, 122,8 (д, ²*J*_{C-F} = 14,4 Гц), 119,2, 117,8 (д, ²*J*_{C-F} = 22,2 Гц), 46,5 (д, ³*J*_{C-F} = 4,0 Гц), 45,6, 34,3, 30,9, 29,6, 22,6, 9,4, 8,1. ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -113,55 – -122,11 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₆FN₄O₃S⁺: [M+H]⁺ 539,2492; найдено: 539,2477.

Пример 25

25 4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 5-бром-4,6-диметокси-пиримидин (0,0676 ммоль, 1 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным
30 твердым веществом (5,0 мг, 13% выход) после лиофилизации. ¹H-ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,21 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,21 – 7,03 (м, 3H), 6,96 – 6,74 (м, 3H), 5,42 (с, 2H), 3,70 (с, 6H), 2,56 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,99 – 1,79 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 0,92 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C-ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 167,6, 160,0 (д, ¹*J*_{C-F} = 246,3 Гц), 155,7, 155,3, 147,6, 143,3 (д, ³*J*_{C-F} = 8,2 Гц), 140,3 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,8 Гц), 137,9, 133,5, 130,1,

129,2, 128,6 (д, $^3J_{C-F} = 3,9$ Гц), 126,5, 125,6, 124,0 (д, $^2J_{C-F} = 14,7$ Гц), 123,1, 117,5 (д, $^2J_{C-F} = 22,3$ Гц), 103,6, 54,8, 46,2 (д, $^3J_{C-F} = 4,4$ Гц), 45,6, 34,3, 31,0, 29,9, 22,6. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -115,55 – -124,89 (м). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $C_{30}H_{37}FN_5O_4S^+$: $[M+H]^+$ 582,2550; найдено: 582,2540.

5

Пример 26

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

10 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-хлор-5-метилпиримидин (0,115 ммоль, 1,69 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным

15 твердым веществом (6,8 мг, 19% выход) после лиофилизации. 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,22 (с, 2H), 8,17 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,17 – 6,73 (м, 6H), 5,39 (с, 2H), 2,58 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,04 – 1,79 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,92 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 159,5 (д, $^1J_{C-F} = 248,1$ Гц), 158,7, 154,9 (д, $^3J_{C-F} = 7,0$ Гц), 149,6,

20 148,2, 141,9 (д, $^3J_{C-F} = 8,1$ Гц), 139,2, 139,1, 135,7, 133,5, 131,4, 129,6, 128,9 (д, $^4J_{C-F} = 3,3$ Гц), 125,8 (д, $^5J_{C-F} = 2,9$ Гц), 125,6 (д, $^4J_{C-F} = 3,9$ Гц), 124,2 (д, $^2J_{C-F} = 14,4$ Гц), 123,0, 117,6 (д, $^2J_{C-F} = 22,1$ Гц), 45,5 (д, $^3J_{C-F} = 4,7$ Гц), 34,1, 30,7, 29,8, 22,5, 15,0. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -118,91 – -119,71 (м). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $C_{29}H_{35}FN_5O_2S^+$: $[M+H]^+$ 536,2496; найдено: 536,2493.

25

Пример 27

3'-Фтор-5-изобутил-4'-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

30 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-бромпиримидин (0,148 ммоль, 1,5 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым

35 веществом (13,3 мг, 27% выход) после лиофилизации. 1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,39 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,23 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,10 – 6,55 (м, 5H), 6,84 – 6,63 (м, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,20 – 3,02 (м, 1H), 2,53 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,00 – 1,71 (м, 1H), 1,24 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,87 (д,

$J = 6,6$ Гц, 6Н). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 160,1 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 248,2$ Гц), 159,0, 156,9, 153,8, 148,5, 142,4, 139,2, 135,9, 133,4, 131,4, 129,8, 129,5, 126,1, 125,2, 123,5 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 15,1$ Гц), 121,1, 117,6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,7$ Гц), 116,2, 45,5, 44,0 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,3$ Гц), 30,8, 26,3, 22,5, 21,7. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -118,95. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ 508,2183; найдено: 508,2186.

Пример 28

3'-Фтор-5-изобутил-4'-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-
10 [1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-метил-1H-имидазол использовали на стадии (а) и 2-бромпиримидин (0,149 ммоль, 1,5 экв.)
15 использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,6 мг, 12%
20 выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 – 8,32 (м, 2Н), 8,01 (д, $J = 7,9$ Гц, 1Н), 7,38 (д, $J = 8,1$ Гц, 1Н), 7,23 – 7,15 (м, 1Н), 7,13 – 6,94 (м, 5Н), 6,92 – 6,83 (м, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 2,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 1,96 – 1,71 (м, 1Н), 0,84 (д, $J = 6,4$ Гц, 6Н). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 158,9 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245,3$ Гц), 158,0, 156,7, 146,1, 144,2, 141,2 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,2$ Гц), 138,2, 136,4, 132,6, 129,4, 128,7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Гц), 128,6, 125,4 (д, $J = 3,3$ Гц), 124,3, 122,8 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,8$ Гц), 120,6, 116,3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,9$ Гц), 115,1, 43,8, 43,0 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$
25 Гц), 29,4, 22,1, 12,4. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -118,69 – -118,94 (м). ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: [M+H] $^+$ 480,1870; найдено: 480,1861. [a] этот сигнал идентифицируют с помощью 2D-спектра так же, как и сигнал растворителя. Константу расщепления определяют по спектру, снятому в MeOD.

30 Пример 29

4'-((2-Этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-
[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 2-этил-1H-имидазол
35 использовали на стадии (а) и 2-бромпиримидин (0,144 ммоль, 1,5 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и

полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (4,2 мг, 9% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,39 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H), 8,22 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,03 – 6,89 (м, 4H), 6,82 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,85 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,01 – 1,72 (м, 1H), 1,32 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,90 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 160,4 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 248,1$ Гц), 159,0, 157,1, 150,1^a, 148,4, 142,9 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,9$ Гц), 139,3, 136,1, 133,4, 131,3, 129,8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 129,8, 126,3 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3,1$ Гц), 123,6, 122,6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,0$ Гц), 121,1^a, 117,7 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,0$ Гц), 116,3, 45,6, 44,6 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Гц), 30,8, 22,5, 19,9, 11,7. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -118,34 – -118,51 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,2026; найдено: 494,2027. [а] Идентифицировали с помощью 2D ЯМР.

Пример 30

15 4'-((1H-Имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 7 выше, за исключением того, что 1H-имидазол использовали на стадии (а) и 2-бромпиримидин (0,155 ммоль, 1,5 экв.) использовали на финальной стадии. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (6,7 мг, 13% выход) после лиофилизации. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,48 – 8,31 (м, 2H), 8,22 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,11 – 7,75 (м, 1H), 7,41 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,37 – 6,89 (м, 5H), 6,90 – 6,80 (м, 1H), 6,74 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 2,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,00 – 1,78 (м, 1H), 0,88 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). ^{13}C -ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 160,7 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249,7$ Гц), 159,3, 152,9, 148,6, 139,8, 136,5, 133,7, 132,0, 131,6, 130,4 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Гц), 130,0, 126,5 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7$ Гц), 126,4, 122,1 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 16,0$ Гц), 121,9, 117,8 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,3$ Гц), 117,8, 116,5, 45,7, 45,7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 3,8$ Гц), 31,1, 22,6. ^{19}F -ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -119,88 – -120,00 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466,1713; найдено: 466,1714.

35 Пример 31

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-метокси-пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 67,6 мкмоль) и 2-бром-5-метокси-пиримидин (12,8 мг, 67,6 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (6,5 мг, 17% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,19 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,37 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,05 – 6,98 (м, 1H), 6,97 – 6,86 (м, 3H), 6,83 – 6,71 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,54 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,96 – 1,81 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,89 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 159,8 (д, ¹*J*_{C-F} = 247,5 Гц), 154,7, 150,9, 150,7, 148,4, 145,2, 142,4 (д, ³*J*_{C-F} = 8,3 Гц), 139,2, 135,7, 133,5, 131,5, 129,7, 129,3, 126,1, 124,3, 123,6 (д, ²*J*_{C-F} = 14,6 Гц), 123,2, 117,7 (д, ²*J*_{C-F} = 22,0 Гц), 56,8, 46,0 (д, ³*J*_{C-F} = 4,1 Гц), 45,5, 34,2, 30,7, 29,6, 22,6. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -118,92 – -119,02 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₅FN₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 552,2445; найдено: 552,2440.

Пример 32

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 67,6 мкмоль) и 3-бромизотиазол (6,09 мкл, 67,6 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-50% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (7,2 мг, 20% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,66 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,08 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,17 – 7,01 (м, 5H), 6,94 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,73 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,57 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,98 – 1,83 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄) δ 160,6 (д, ¹*J*_{C-F} = 246,7 Гц), 158,0, 155,4, 150,9, 148,7, 143,0 (д, ³*J*_{C-F} = 8,4 Гц), 140,6 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,7 Гц), 137,2, 134,2, 130,7, 130,0, 129,4 (д, ³*J*_{C-F} = 4,0 Гц), 127,0 (д, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Гц), 124,8, 124,5 (д, ²*J*_{C-F} = 14,6 Гц), 123,8, 117,9 (д, ²*J*_{C-F} = 22,3 Гц), 115,1, 46,7 (д, ³*J*_{C-F} = 4,4 Гц), 45,7, 34,6, 31,2, 29,8, 22,6. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄) δ -120,13 (дд, *J* = 10,9, 7,9 Гц). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₇H₃₂FN₄O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 527,1951; найдено: 527,1938.

Пример 33

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 67,6 мкмоль) и 3-бромизотиазол (6,09 мкл, 67,6 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был
10 розовым аморфным твердым веществом (5,6 мг, 16% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,55 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (м, 4H), 7,28 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 2,52 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,81 (м, 1H), 1,60 (с, 9H), 0,88 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101
15 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 157,2, 154,2, 150,4, 148,1, 141,2, 140,6, 136,3, 135,1, 134,0, 130,9, 130,1, 129,4, 127,1, 124,6, 121,0, 114,6, 52,5, 45,5, 34,4, 30,7, 29,1, 22,5. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₇H₃₃N₄O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 509,2045; найдено: 509,2041.

20 Пример 34

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (40,4 мг, 95,0 мкмоль) и 4-бром-2,6-диметоксипиримидин (20,8 мг, 95,0 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (35-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (6,2 мг, 12%
25 выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,06 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,32 (дд, *J* = 8,8, 3,0 Гц, 3H), 7,27 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,03 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,53 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,80 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 0,89 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ
30 173,0, 164,9, 160,1, 154,3, 148,1, 140,9, 140,2, 136,5, 135,5, 133,8, 130,7, 130,2, 129,2, 126,9, 124,2, 121,8, 55,3, 54,5, 52,2, 45,5, 34,3, 30,7, 29,3, 22,5. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₃₀H₃₈N₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 564,2645; найдено: 564,2646.

Пример 35

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

5 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (40,4 мг, 91,1 мкмоль) и 4-бром-2,6-диметоксипиримидин (20,0 мг, 91,1 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-40% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и
10 полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (12,2 мг, 23% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,17 – 7,10 (м, 3H), 7,01 (дд, J = 6,5, 1,5 Гц, 2H), 6,91 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,71 (с, 6H), 2,59 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,00 – 1,84 (м, J = 6,7 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 0,94 (д, J = 6,7 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-d₄) δ 168,2, 160,5 (д, 1JC-F = 246,1 Гц), 156,2, 155,5, 148,0, 144,0 (д, 3JC-F = 8,6 Гц), 140,6 (д, 4JC-F = 1,7 Гц), 138,3, 133,9, 130,5, 129,6, 129,1 (д, 3JC-F = 4,0 Гц), 126,9 (д, 4JC-F = 3,2 Гц), 125,0, 124,2 (д, 2JC-F = 14,6 Гц), 123,7, 117,7 (д, 2JC-F = 22,2 Гц), 103,9, 54,9, 46,7 (д, 3JC-F = 4,4 Гц), 45,7, 34,6, 31,3, 29,8, 22,7. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-d₄) δ -120,63 – -120,78 (м). ВРМС (ЭСИ+): расч. для C₃₀H₃₇FN₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 582,2550; найдено: 582,2534.

Пример 36

4'-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 70,5 мкмоль) и 2-бром-5-метоксипиримидин (13,3 мг, 70,5 мкмоль). Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (30-45% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и
30 полученный продукт был розовым аморфным твердым веществом (11,8 мг, 31% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄, хлороформ-d) δ 8,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,31 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,50 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,93 – 1,78 (м, 1H), 1,34 (с, 9H), 0,86 (д, J = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-d₄, хлороформ-d) δ 154,6, 150,5, 150,0, 147,8, 144,9, 140,4, 139,4, 136,6, 135,2,

133,5, 131,3, 129,9, 128,9, 126,4, 125,0, 122,9, 56,7, 51,1, 45,3, 33,8, 30,4, 29,8, 22,5. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₉H₃₅N₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 534,2539; найдено: 534,2551.

Пример 37

5 5-Изобутил-4'-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 78,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (18,7 мг, 0,117 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 30 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (6,2 мг, 17% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,34 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,23 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,02 – 6,83 (м, 6H), 6,79 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 2,49 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,01 – 1,77 (м, 1H), 0,85 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 158,7, 156,4, 148,0, 145,1^a, 140,2, 139,5, 135,7, 135,2, 133,5, 131,2, 130,0, 129,0, 126,7, 125,2, 121,3, 115,7, 49,8, 45,3, 30,4, 22,5, 12,4. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₅H₂₈N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 461,5840; найдено: 462,1954. [a] Идентифицировали с помощью 2D ЯМР.

Пример 38

25 4'-((1Н-Имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 81,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (19,4 мг, 0,122 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 60 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,0 мг, 14% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,22 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,33 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,0 Гц, 4H), 6,95 – 6,83 (м, 4H), 4,99 (с, 2H), 2,50 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,04 – 1,71 (м, 1H), 0,86 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄,

хлороформ-*d*) 158,8, 156,6, 148,1, 140,5, 139,7, 136,4, 135,4, 133,6, 131,3, 130,7, 130,1, 129,1, 128,6, 127,6, 127,1, 115,8, 50,8, 45,5, 30,6, 22,5. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₄H₂₆N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 448,1807; найдено: 448,1803.

5 Пример 39

5-Изобутил-4'-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 72,9 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,4 мг, 0,109 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 60 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (3,3 мг, 9% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,36 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 8,20 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,08 – 7,03 (м, 1H), 7,04 – 6,93 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,19 – 3,02 (м, 1H), 2,55 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,04 – 1,76 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,9 Гц, 6H), 0,91 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 158,9, 157,2, 154,0, 148,0, 141,0, 139,8, 137,0, 136,1, 133,8, 131,2, 130,3, 129,1, 126,8, 126,5, 120,9, 116,1, 49,6, 45,6, 30,7, 26,5, 22,6, 21,9. ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₇H₃₂N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 490,2277; найдено: 490,2270.

25 Пример 40

4'-((2-Этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 5 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 75,5 мкмоль) и 2-бромпиримидин (18,0 мг, 0,113 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 60 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (2,1 мг, 6% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,33 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,19 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J* = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,98 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,97 – 6,82 (м, 5H), 4,99 (с, 2H), 2,63 (к, *J* = 7,5

Гц, 2H), 2,52 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,22 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,9, 157,1, 150,3, 148,1, 140,9, 139,8, 136,7, 136,0, 133,8, 131,3, 130,3, 129,2, 126,9, 126,3, 121,3, 116,0, 49,8, 45,6, 30,7, 22,6, 20,4, 12,3. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,2120; найдено: 476,2119.

Пример 41

4'-((2-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

10

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (20,0 мг, 48,8 мкмоль) и 2-бромпиримидин (11,6 мг, 73,3 мкмоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 60 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (3,4 мг, 14% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,34 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,19 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,17 – 6,87 (м, 8H), 5,16 (с, 2H), 2,52 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,03 – 1,69 (м, 2H), 1,13 – 1,04 (м, 2H), 1,00 – 0,92 (м, 2H), 0,87 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,9, 157,0, 149,9, 148,1, 140,7, 140,2, 135,9, 135,6, 133,7, 131,3, 130,4, 129,2, 127,4, 123,1, 122,0, 116,1, 50,4, 45,5, 30,7, 22,5, 7,7, 7,0. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,2120; найдено: 488,2114.

25

Пример 42

4'-((2-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид

30

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (15,0 мг, 35,1 мкмоль) и 2-бромпиримидин (8,37 мг, 52,6 мкмоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 120 °С на протяжении 6 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (20-35% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (2,9 мг, 16% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,34 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 1H),

7,12 – 7,03 (м, 1H), 7,04 – 6,96 (м, 3H), 6,97 – 6,86 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 2,54 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,07 – 1,96 (м, 1H), 1,96 – 1,79 (м, 1H), 1,17 – 1,05 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H), 0,89 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 160,0 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 248,0$ Гц), 158,9, 156,9, 150,1, 148,3, 142,1 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,2$ Гц), 139,2, 135,7, 133,4, 131,3, 129,7, 129,5 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 125,9 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3,2$ Гц), 125,4, 123,6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,6$ Гц), 121,3, 117,5 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,3$ Гц), 116,1, 45,5, 43,8 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Гц), 30,7, 22,5, 7,3, 7,2. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -118,98. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2026; найдено: 506,2018.

10

Пример 43

3-(4-((2-(трет-Бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

15 Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 66,7 мкмоль) и 2-бромпиримидин (15,9 мг, 0,100 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 90 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью
20 препаративной ВЭЖХ (27-31% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был почти-белым аморфным твердым веществом (9,8 мг, 28% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,41 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 10,6$ Гц, 1H), 7,02 – 6,79 (м, 4H), 6,71 – 6,54 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 2,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,07 – 1,83 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 0,95 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 159,6 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 247,7$ Гц), 158,6, 156,6, 154,7, 151,6, 143,5, 136,7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Гц), 133,0, 129,2, 128,6 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$ Гц), 125,5 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 3,3$ Гц), 124,9, 124,3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 14,6$ Гц), 122,8, 116,9 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 22,3$ Гц), 116,0, 45,7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 4,5$ Гц), 39,6, 33,9, 31,0, 29,6, 22,3. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ -115,91 – -121,47 (м).
30 ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,1903; найдено: 528,1912.

Пример 44

3-(3-Фтор-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

35

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 73,6 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,6

мг, 0,110 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 8 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (23-24% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (8,9 мг, 25%
5 выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,40 (дд, *J* = 7,5, 4,6 Гц, 2H), 7,16 – 7,02 (м, 1H), 7,01 – 6,95 (м, 2H), 6,92 – 6,88 (м, 2H), 6,84 – 6,75 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 2,69 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,09 – 1,76 (м, 1H), 0,96 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,3 (д, ¹*J*_{C-F} = 247,8 Гц), 158,8, 157,0, 151,6, 145,6, 143,7, 137,3
10 (д, ³*J*_{C-F} = 8,4 Гц), 133,6, 129,4, 125,9 (д, ³*J*_{C-F} = 3,5 Гц), 125,6, 123,8 (д, ²*J*_{C-F} = 15,1 Гц), 121,3, 117,2 (д, ²*J*_{C-F} = 22,3 Гц), 116,1, 44,3 (д, ³*J*_{C-F} = 3,6 Гц), 39,7, 31,2, 22,4, 12,3. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -109,77 – -120,83 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₃H₂₅FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 486,1434; найдено: 486,1431.

15 Пример 45

3-(4-((2-Этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-N-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 71,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,0 мг, 0,107 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 6 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-26% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и
25 полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,1 мг, 14% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ 8,36 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 6,97 (дд, *J* = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,90 – 6,84 (м, 2H), 6,69 (дд, *J* = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,65 – 6,59 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 2,67 – 2,48 (м, 4H), 1,90 – 1,77 (м, 1H), 1,22 – 1,11 (м, 3H), 0,87 (д, *J* =
30 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (126 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ 159,3 (д, ¹*J*_{C-F} = 248,4 Гц), 158,1, 155,8, 151,3, 149,2, 142,9 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,8 Гц), 136,5 (д, ³*J*_{C-F} = 8,5 Гц), 132,3, 128,6, 128,5, 125,0 (д, ³*J*_{C-F} = 3,2 Гц), 124,2, 122,8 (д, ²*J*_{C-F} = 14,6 Гц), 120,5, 116,6 (д, ²*J*_{C-F} = 22,2 Гц), 115,6, 43,5 (д, ³*J*_{C-F} = 4,2 Гц), 39,2, 30,5, 22,0, 19,3, 11,5. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ -118,08 – -118,31 (м). ВРМС (ЭСИ⁺):
35 расч. для C₂₄H₂₇FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 500,1590; найдено: 500,1581.

Пример 46

3-(3-Фтор-4-((2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 66,7 мкмоль) и 2-бромпиримидин (15,9 мг, 0,100 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 90 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-27% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (5,8 мг, 16% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,41 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 7,11 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,82 (м, 4H), 6,72 (к, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,14 – 2,91 (м, 1H), 2,67 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,07 – 1,72 (м, 1H), 1,22 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H), 0,95 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,0 (д, ¹*J*_{C-F} = 238,3 Гц), 158,6, 156,7, 153,7, 151,5, 143,6, 136,9, 133,1, 129,2, 128,9, 126,0, 125,6, 124,0 (д, ²*J*_{C-F} = 13,9 Гц), 120,5, 117,1 (д, ²*J*_{C-F} = 23,5 Гц), 116,0, 44,4 – 43,2 (м), 39,6, 31,0, 26,1, 22,4, 21,7. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -114,48 (дд, *J* = 10,8, 7,6 Гц). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₅H₂₉FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 514,1747; найдено: 514,1738.

20

Пример 47

3-(4-((2-Циклопропил-1Н-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 69,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (16,5 мг, 0,104 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 90 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-28% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (2,8 мг, 8% выход) после лиофилизации. ¹H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ 8,42 (д, *J* = 5,0 Гц, 2H), 7,01 (дд, *J* = 10,4, 1,6 Гц, 1H), 6,95 – 6,89 (м, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,67 (дд, *J* = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,64 – 6,58 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 2,65 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,06 – 1,83 (м, 1H), 1,78 – 1,56 (м, 1H), 1,04 – 0,72 (м, 10H). ¹³C ЯМР (126 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ 159,3 (д, ¹*J*_{C-F} = 248,2 Гц), 158,2, 155,9, 151,4, 149,4, 143,1 (д, ⁴*J*_{C-F} = 1,7 Гц), 136,1 (д, ³*J*_{C-F} = 8,5 Гц), 132,3, 128,6, 128,5 (д, ³*J*_{C-F} = 4,3 Гц), 125,3, 124,8 (д, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Гц), 123,6 (д, ²*J*_{C-F} = 14,7 Гц), 120,4,

116,6 (д, $^2J_{C-F} = 22,3$ Гц), 115,7, 43,1 (д, $^3J_{C-F} = 3,5$ Гц), 39,3, 30,6, 22,2, 7,1, 6,7.
 ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-*d*, метанол-*d*₄) δ - 17,48 - -119,54 (м). ВРМС (ЭСИ⁺):
расч. для C₂₅H₂₇FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 512,1590; найдено: 512,1603.

5 Пример 48

3-(4-((1H-Имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 76,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (18,2 мг, 0,114 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 90 мин. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25-27% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (3,3 мг, 9% выход) после лиофилизации. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,39 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 10,6$ Гц, 2H), 7,09 - 6,87 (м, 4H), 6,66 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 2,69 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,06 - 1,80 (м, 1H), 0,96 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 160,5 (д, $^1J_{C-F} = 248,0$ Гц), 158,8, 157,0, 151,6, 150,1, 143,9, 137,6 (д, $^3J_{C-F} = 8,5$ Гц), 133,7, 130,0 (д, $^3J_{C-F} = 3,9$ Гц), 129,5, 129,1, 127,8, 126,0 (д, $^4J_{C-F} = 3,3$ Гц), 123,9 (д, $^2J_{C-F} = 14,8$ Гц), 120,8, 117,2 (д, $^2J_{C-F} = 22,6$ Гц), 116,2, 47,2 - 44,9 (м), 39,7, 31,3, 22,4. ^{19}F ЯМР (376 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ -114,34 - -114,74 (м). ВРМС (ЭСИ⁺): расч. для C₂₂H₂₃FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 472,1277; найдено: 472,1286.

25

Пример 49

5-Изобутил-3-(4-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 71,8 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,1 мг, 0,108 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 2 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (26% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (9,7 мг, 27% выход) после лиофилизации. 1H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*₄, хлороформ-*d*) δ 8,38 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,97 - 6,90 (м, 3H), 6,86 (д, $J = 7,8$ Гц,

2Н), 6,63 (с, 1Н), 5,07 (с, 2Н), 3,14 – 2,90 (м, 1Н), 2,67 (д, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 2,03 – 1,78 (м, 1Н), 1,20 (д, $J = 6,9$ Гц, 6Н), 0,95 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,6, 156,8, 153,7, 151,3, 145,4, 136,9, 134,7, 132,5, 130,0, 129,6, 126,8, 125,6, 120,8, 116,0, 49,6, 39,6, 31,1, 26,2, 22,4, 21,7. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,1841; найдено: 496,1832.

Пример 50

5-Изобутил-3-(4-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

10

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 77,0 мкмоль) и 2-бромпиримидин (18,4 мг, 0,116 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 8 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (24% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был почти-белым аморфным твердым веществом (7,2 мг, 20% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,37 (д, $J = 4,9$ Гц, 2Н), 7,31 – 7,19 (м, 2Н), 7,05 (д, $J = 1,6$ Гц, 1Н), 7,02 – 6,83 (м, 4Н), 6,66 (д, $J = 0,9$ Гц, 1Н), 5,08 (с, 2Н), 2,69 (д, $J = 7,0$ Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 2,08 – 1,69 (м, 1Н), 0,96 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,8, 157,1, 151,3, 145,5, 136,5, 135,0, 133,0, 130,3, 129,8, 127,3, 127,3, 124,9, 121,7, 116,2, 50,3, 39,8, 31,3, 22,4, 12,3. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,1528; найдено: 468,1537.

25

Пример 51

3-(4-((2-Этил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

30

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 74,3 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,7 мг, 0,112 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 6 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (24% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был белым аморфным твердым веществом (8,2 мг, 23% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,38 (д, $J = 4,9$ Гц, 2Н), 7,17 (д, $J = 8,1$ Гц, 2Н), 7,00 – 6,85 (м, 3Н), 6,82 (д, $J = 7,9$ Гц,

2H), 6,61 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 2,67 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,60 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,14 – 1,81 (м, 1H), 1,19 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 0,94 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,7, 157,2, 151,1, 150,1, 145,5, 136,3, 135,2, 133,0, 130,3, 129,7, 127,3, 124,7, 121,5, 116,1, 50,2, 39,7, 31,2, 22,4, 20,1, 11,9.
5 ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482,1688; найдено: 482,1684.

Пример 52

3-(4-((2-Циклопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид

10

Указанное в заголовке соединение получали, используя методику аналогичную той, что описана в Примере 2 выше, за исключением того, что использовали соответствующий сульфонамид (30,0 мг, 72,2 мкмоль) и 2-бромпиримидин (17,2 мг, 0,108 ммоль) и что реакционную смесь нагревали с помощью МВ излучения при 140 °С на протяжении 6 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (25% воды в MeCN с 0,05% муравьиной кислоты) и полученный продукт был почти-белым аморфным твердым веществом (6,9 мг, 19% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 8,38 (дд, $J = 5,0, 2,9$ Гц, 2H), 7,17 (дд, $J = 8,2, 2,7$ Гц, 2H), 6,96 – 6,88 (м, 1H), 6,88 – 6,82 (м, 3H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 6,72 – 6,47 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,17 – 1,81 (м, 1H), 1,74 – 1,60 (м, 1H), 1,01 – 0,89 (м, 6H), 0,91 – 0,77 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, Метанол- d_4 , хлороформ- d) δ 158,5, 156,6, 151,2, 149,9, 145,3, 137,1, 134,3, 132,2, 129,7, 129,4, 126,8, 126,1, 120,7, 115,9, 49,4, 39,5, 30,9, 22,3, 7,2, 7,0. ВРМС (ЭСИ $^+$): расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,1684; найдено: 494,1691.

25

Пример 53

Калий ((3'-фтор-5-изобутил-4'-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)сульфонил)(пиримидин-2-ил)амид

30

К перемешиваемой суспензии KHMDS (2,25 мг, 11,3 мкмоль, 1,08 экв.) в ТГФ (0,2 мл) добавляли раствор соответствующего сульфонамида (5,00 мг, 10,4 мкмоль, 1 экв.) в хлороформе (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды и растирали со смесью хлороформа и ТГФ с пентаном (50 мл). Полученные твердые вещества отфильтровывали, затем растворяли в воде (5 мл). Раствор фильтровали для удаления органических остатков. Полученный продукт был почти-белым аморфным твердым веществом (4,8 мг, 89% выход) после лиофилизации. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,34 –

35

8,25 (м, 2H), 8,18 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (м, 1H), 7,21 – 7,12 (м, 1H), 7,07 – 7,00 (м, 4H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 6,80 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,57 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,34 – 1,23 (м, 1H), 0,90 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Ацетон- d_6) δ -74,95 – -75,01 (м).

5

Биологические исследования

Биологическую активность соединений примеров, описанных в настоящем документе выше, оценивали (и сравнивали с С21) с использованием следующих биологических исследований.

10

Метаболическая стабильность

Объединенные микросомы печени человека в PBS в концентрации 0,5 мг/мл инкубировали с 1 мМ NADPH или без него в течение 70 мин при 37°C. Тестируемое соединение добавляли через 10 минут до конечной концентрации 1 мкМ. Образцы отбирали через 0, 5, 15 и 60 минут и добавляли в пробирки, содержащие ацетонитрил, чтобы остановить реакцию, и терфенадин, используемый в качестве внутреннего стандарта. После центрифугирования при 10000 г в течение 5 минут надосадочную жидкость разбавляли 1:1 1% муравьиной кислотой. Образцы разделяли на колонке с обращенной фазой и детектировали с помощью тройного квадрупольного МСМС (модель Agilent 6540). Концентрацию исходного соединения в различные моменты времени измеряли с помощью внешней стандартной кривой, используя терфенадин в качестве внутреннего стандарта, и рассчитывали начальный коэффициент метаболизма в присутствии или в

25

	$T_{1/2}$, без NaDPH [мин]	$T_{1/2}$, + NaDPH [мин]
С21	30	35
Пример 1	>60	>60
Пример 2	>60	>60
Пример 3	>60	>60
Пример 4	>60	>60
Пример 5	>60	43
Пример 7	>60	54
Пример 8	>60	34
Пример 9	>60	>60
Пример 10	>60	>60

	T _{1/2} , без NaDPH [мин]	T _{1/2} , + NaDPH [мин]
Пример 11	>60	>60
Пример 12	>60	58
Пример 13	>60	34
Пример 14	>60	20
Пример 15	>60	>60
Пример 16	>60	>60
Пример 17	>60	>60
Пример 18	>60	7
Пример 19	>60	9
Пример 20	>60	40
Пример 21	>60	>60
Пример 22	>60	8
Пример 23	>60	14
Пример 24	>60	33
Пример 25	>60	6
Пример 26	>60	44
Пример 27	>60	>60
Пример 28	>60	>60
Пример 29	>60	>60
Пример 30	>60	60
Пример 31	>60	47
Пример 31	>60	35
Пример 31*	>60	41
Пример 32	>60	14
Пример 32	>60	13
Пример 32*	>60	13,5
Пример 33	>60	12
Пример 33	>60	13
Пример 33*	>60	12,5
Пример 34	>60	17
Пример 34	>60	11
Пример 34*	>60	14
Пример 35	>60	8
Пример 36	>60	42
Пример 37	>60	>60
Пример 38	>60	58

	T _{1/2} , без NaDPH [мин]	T _{1/2} , + NaDPH [мин]
Пример 39	>60	57
Пример 40	>60	45
Пример 41	>60	>60
Пример 42	>60	>60
Пример 43	>60	>60
Пример 44	>60	>60
Пример 45	>60	>60
Пример 46	>60	>60
Пример 47	>60	>60
Пример 48	>60	>60
Пример 49	>60	>60
Пример 50	>60	>60
Пример 51	>60	>60
Пример 52	>60	>60

Звездочка (*) представляет собой среднее значение данных, полученное после двух измерений.

Связывание с рецептором AT1 и AT2

5

Соединения оценивали на предмет связывания с рекомбинантными рецепторами AT2 и AT1 человека в соответствии с протоколом Eurofins ITEM26 и ITEM24 с использованием радиометрического сцинтилляционного анализа.

- 10 Вкратце, для измерения IC₅₀ рекомбинантный белок инкубировали в течение 2-4 часов при 37°C с тестируемыми соединениями в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 нМ для рецептора AT2 и 1 и 10 мкМ для рецептора AT1. Значения K_i для рецептора AT2 определяли с использованием семиточечной кривой «доза-эффект».
- 15 ¹²⁵I(sar1,IIe8)-AT-II использовали в качестве лиганда для рецептора AT1, а ¹²⁵ICGP 42112A использовали в качестве лиганда для рецептора AT2. Процент ингибирования контрольного специфического связывания рассчитывали по формуле $100 - (\text{измеренное специфическое связывание} / \text{контрольное специфическое связывание}) \times 100$.

	AT2 K _i [нМ]	AT2 GraFit IC ₅₀ [нМ]	AT1 IC ₅₀ [нМ]
C21		2,5	14000
C21		3,2	10000

	AT2 Ki [нМ]	AT2 GraFit IC ₅₀ [нМ]	AT1 IC ₅₀ [нМ]
C21		5,1	18000
C21		3,6	13000
C21*		3,6	13750
Пример 1	2,12	4,2	12500
Пример 2	1,35	2,7	14300
Пример 3	2,4	4,79	14300
Пример 4	6,18	12,4	6200
Пример 5	14,1	28,2	1900
Пример 6	6,17	12,3	9100
Пример 6	3,48	6,96	3500
Пример 6*	4,83	9,63	6300
Пример 7	1,27	2,54	15000
Пример 8	2,92	5,85	2200
Пример 9	2,05	4,11	5200
Пример 10	1,50	3,00	3300
Пример 11	1,54	3,07	4000
Пример 12	2,08	4,17	1700
Пример 13	22,9	45,8	4100
Пример 14	2,60	5,20	2700
Пример 15		4,78	49000
Пример 15	2,63	5,27	
Пример 15*		5,03	
Пример 16		5,0	3000
Пример 16	2,08	4,16	
Пример 16*		4,58	
Пример 17		6,23	64000
Пример 17	2,61	5,22	
Пример 17*		5,73	
Пример 20	3,75	7,5	22700
Пример 21	1,35	2,7	9900
Пример 22	71	142	58700
Пример 23	0,32	0,64	19100
Пример 24	0,72	1,45	1100
Пример 25	75	150	34500
Пример 26	1,68	0,84	5500
Пример 27	0,31	0,61	20000

	AT2 Ki [нМ]	AT2 GraFit IC ₅₀ [нМ]	AT1 IC ₅₀ [нМ]
Пример 28	0,40	0,80	41000
Пример 29	0,45	0,90	23400
Пример 30	0,50	1,01	1250000
Пример 31	1,21	2,43	26200
Пример 31	1,84	3,68	18700
Пример 31*	1,53	3,06	22450
Пример 32	0,92	1,84	14100
Пример 32	0,92	1,84	8500
Пример 32*	0,92	1,84	11300
Пример 33	1,13	2,25	16500
Пример 33	7,18	14,4	10800
Пример 33*	4,16	8,33	13650
Пример 34	38,3	76,6	10000
Пример 34	24,5	49	7700
Пример 34*	31,4	62,8	8850
Пример 35	59,7	119	30800
Пример 36	5,99	12	59100
Пример 37	0,58	1,16	
Пример 38	1,38	2,76	207600
Пример 39	1,04	2,08	51300
Пример 40	0,53	1,05	41600
Пример 41	1,95	3,9	60500
Пример 42	0,50	1,01	19800
Пример 43	0,30	0,60	7000
Пример 44		0,72	19800
Пример 45		<0,3 (0,22)	4300
Пример 46	0,33	0,65	4400
Пример 47		<0,3 (0,25)	4900
Пример 48	0,33	0,67	41300
Пример 49	0,68	1,36	6700
Пример 50	0,72	1,44	35100
Пример 51	0,64	1,28	13900
Пример 52	0,77	1,53	5900
Пример 53		<0,3 (0,25)	46000

Звездочка (*) представляет собой среднее значение данных, полученное после двух измерений.

Ингибирование CYP

Соединения оценивали при концентрации 10 мкМ на ингибирование основных
5 изоформ цитохрома P450 (CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6,
CYP3A4 и CYP3A4&5) с использованием специфичных для изоформ субстратов,
инкубированных с микросомами печени человека (протокол Eurofins ITEMG232).
Были использованы следующие субстраты; CYP1A фенацетин, CYP2B6 бупропион,
CYP2C8 паклитаксель и амодиахин, CYP2C9 диклофенак, CYP2C19 омепразол,
10 CYP2D6 декстрометорфан, CYP3A мидазолам и тестостерон.

В конце инкубации образование метаболита контролировали с помощью ВЭЖХ-
МС/МС по площади пика.

	CYP1A2 Инг %	CYP2B6 Инг %	CYP2C19 Инг %	CYP2C8 Инг %	CYP2C9 Инг %	CYP2D6 Инг %
C21	91	49	96	80	99	81
Пример 1	85,4	19,5	37,2	87,8	60,5	14,1
Пример 2	84,0	14,0	37,0	88,7	46,0	5,7
Пример 3	-33,8	-0,5	36,9	89,2	4,0	17,2
Пример 4	19,5	36,2	62,3	94,3	68,3	21,5
Пример 5	19,2	56,5	70,1	92,1	72,9	44,5
Пример 6	65,6	97,5	66,6	95,6	71,9	47,7
Пример 6	36,2	-4,5	38,6	49,2	37,1	0,3
Пример 7	45,9	38,9	41,0	78,0	41,3	15,0
Пример 8	43,0	55,0	71,2	88,3	86,6	32,6
Пример 9	48,6	30,4	35,8	91,6	73,1	16,4
Пример 10	37,7	58,3	55,3	93,2	87,0	31,9
Пример 11	14,3	48,0	47,5	89,6	82,0	20,0
Пример 12	16,7	35,8	48,9	89,6	82,3	18,4
Пример 13	19,8	30,4	52,1	71,3	50,9	17,6
Пример 14	30,0	25,9	58,4	74,3	55,5	24,6
Пример 18	9,7	40,4	87,8	59,7	90,8	16,4
Пример 19	21,7	27,5	74,8	54,3	87,6	45,2
Пример 20	10,7	12,5	48,0	40,9	69,0	20,1
Пример 21	-6,4	37,9	60,2	59,1	76,8	6,8
Пример 22	-1,1	20,5	85,7	58,1	94,7	4,0

	СYP1A2 Инг %	СYP2B6 Инг %	СYP2C19 Инг %	СYP2C8 Инг %	СYP2C9 Инг %	СYP2D6 Инг %
Пример 23	6,6	5,7	63,5	24,6	42,9	4,5
Пример 24	-19,4	26,9	57,0	59,6	52,7	1,1
Пример 25	-5,4	19,4	65,8	40,0	80,7	11,9
Пример 26	10,3	16,9	46,5	9,9	66,4	44,1
Пример 27	17,4	15,7	22,2	21,3	31,6	13,8
Пример 28	22,2	40,8	65,0	41,6	31,1	14,2
Пример 29	13,6	25,0	43,6	58,2	43,0	7,4
Пример 30	60,2	38,4	95,7	62,4	98,0	50,9
Пример 44	33	14	64	43	30	9
Пример 45	54	16	65	64	20	13

	СYP3A4 мидазолам Инг %	СYP3A4&5 тестостерон Инг %
С21	95	94
Пример 1	41,7	18,2
Пример 2	36,0	3,3
Пример 3	49,8	26,8
Пример 4	33,8	1,5
Пример 5	-11,4	56,0
Пример 6	48,5	3,7
Пример 6	28,2	22,4
Пример 7	-12,5	3,7
Пример 8	0,4	42,6
Пример 9	7,7	-14,9
Пример 10	32,1	-17,5
Пример 11	16,1	-19,3
Пример 12	14,6	-41,8
Пример 13	-48,7	-2,8
Пример 14	10,3	24,8
Пример 18	98,4	97,9
Пример 19	73,0	63,0
Пример 20	47,5	28,1
Пример 21	45,8	26,4
Пример 22	98,2	97,0
Пример 23	55,8	39,7

	СУР3А4 мидазолам Инг %	СУР3А4&5 тестостерон Инг %
Пример 24	36,0	47,5
Пример 25	65,1	57,3
Пример 26	48,7	34,9
Пример 27	28,3	25,9
Пример 28	34,8	37,4
Пример 29	15,4	21,8
Пример 30	94,0	92,2
Пример 44	35	67
Пример 45	15	62

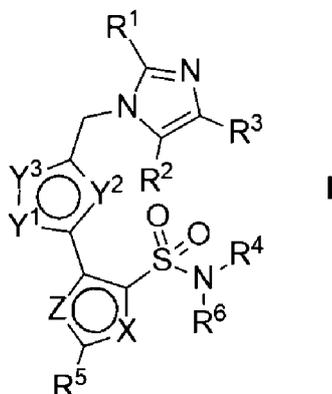
Сокращения

Следующие сокращения могут быть использованы в настоящем документе.

5	ДХМ	дихлорметан
	ДМФА	диметилформамид
	EtOAc	этилацетат
	ФКХ	флеш колоночная хроматография
	MeCN	ацетонитрил
10	MeOH	метанол
	МВ	микроволновое излучение
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс

Формула изобретения

1. Соединение формулы I,



5

где:

R¹ представляет собой H, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, CF₃ или OR⁷;

10

R² и R³ независимо представляют собой H или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

Y¹ представляет собой -CH-, -CF-, -N-, -NH-, O или S;

15

Y² представляет собой -CH-, -CF-, -CH=CH-, -CF=CH-, -CH=CF-, -CF=CF-, -N-, -NH-, O или S;

Y³ представляет собой -CH- или -CF-,

при условии, что Y¹ и Y² не являются одинаковыми;

20

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, алкильные части каждого из которых необязательно замещены и/или заканчиваются одним или несколькими атомами галогена или -ОН группами, или R⁴ представляет собой арил, C₁₋₆ алкиларил, C₁₋₃ алкениларил, гетероарил, C₁₋₆ алкилгетероарил, или C₁₋₃ алкенилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, CF₃, CF₃O-, -CN, C₁₋₆ алкилами и C₁₋₆ алкокси;

25

R⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

30

R^6 и R^7 независимо представляют собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена;

X и Z независимо представляют собой $CH=CH$, CH, N, NH, O или S,

5 при условии, что:

(a) X и Z не являются одинаковыми,

(b) когда X представляет собой $CH=CH$, тогда Z может представлять собой только CH, и

10 (c) когда Z представляет собой $CH=CH$, тогда X может представлять собой только CH,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой трет-
15 бутил или 2-гидроксипропан-2-ил.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^2 и R^3 оба представляют собой H.

20 4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, CF_3 , -CN, Me или метокси.

25 5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^5 представляет собой изобутил.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^6 представляет собой H.

30 7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что Y^1 представляет собой -CH-, Y^2 представляет собой -CH=CH- и/или Y^3 представляет собой -CH- или -CF-.

35 8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что представляет собой:

4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-
[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

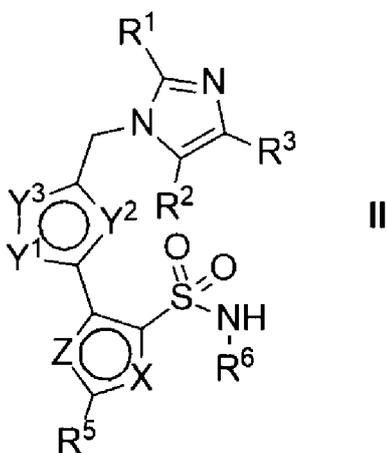
- 3-(4-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
4'-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 5 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-5-
- 10 изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-трифторметилпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 15 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(тиазол-2-
- 20 ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-фторпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 25 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-бромпиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-N-(5-цианопиримидин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметиллоксазол-2-ил)-5-
- 30 изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
- 35 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

- 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-метилизоксазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
5 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметилизоксазол-3-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(3-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(5-
10 метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(4-метоксипиримидин-5-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,6-диметоксипиримидин-5-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
15 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(4,5-диметиллоксазол-2-ил)-3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-
20 (трифторметил)пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-метилпиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
3'-фтор-5-изобутил-4'-((2-изопропил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
25 3'-фтор-5-изобутил-4'-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-этил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-
30 бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(5-метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-N-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
35 4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-N-(изотиазол-3-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1H-имидазол-1-ил)метил)-N-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,

- 4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)-
3'-фтор-5-изобутил-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(5-
метоксипиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
5 5-изобутил-4'-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-
бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-
сульфонамид,
5-изобутил-4'-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-*N*-(пиримидин-2-ил)-
10 [1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-[1,1'-
бифенил]-2-сульфонамид,
4'-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-ил)-
[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
15 4'-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3'-фтор-5-изобутил-*N*-(пиримидин-
2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-сульфонамид,
3-(4-((2-(трет-бутил)-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
3-(3-фтор-4-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-
20 (пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
3-(4-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
3-(3-фтор-4-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
25 3-(4-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
3-(4-((1*H*-имидазол-1-ил)метил)-3-фторфенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-
ил)тиофен-2-сульфонамид,
5-изобутил-3-(4-((2-изопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-*N*-(пиримидин-
30 2-ил)тиофен-2-сульфонамид,
5-изобутил-3-(4-((2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-*N*-(пиримидин-2-
ил)тиофен-2-сульфонамид,
3-(4-((2-этил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-(пиримидин-2-
ил)тиофен-2-сульфонамид,
35 3-(4-((2-циклопропил-1*H*-имидазол-1-ил)метил)фенил)-5-изобутил-*N*-
(пиримидин-2-ил)тиофен-2-сульфонамид.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 для применения в качестве фармацевтического средства.
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.
11. Соединение по любому из пп. 1 - 8 для применения при лечении аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции дыхательных путей и/или пневмонии, возникшей вследствие этого, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.
12. Применение соединения по любому из пп. 1 - 8 для производства лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции дыхательных путей и/или пневмонии, возникшей вследствие этого, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда.
13. Способ лечения аутоиммунного заболевания, вирусной инфекции дыхательных путей и/или пневмонии, возникшей вследствие этого, фиброзного заболевания, хронического заболевания почек, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и/или инфаркта миокарда, включающий введение пациенту, нуждающегося в таком лечении, соединения как определено в любом из пп. 1 - 8.
14. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких.
15. Соединение для применения, применение или способ лечения по п. 14, отличающиеся тем, что интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический фиброз легких или саркоидоз.
16. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит или системный склероз.

17. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что хроническое заболевание почек представляет собой диабетическую нефропатию.
- 5 18. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что легочная гипертензия представляет собой артериальную гипертензию легких.
- 10 19. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что сердечная недостаточность возникает с сохраненной фракцией выброса.
- 15 20. Соединение для применения по п. 11, применение по п. 12 или способ лечения по п. 13, отличающиеся тем, что вирусная инфекция дыхательных путей приводит к вирусно-индуцированной пневмонии.
21. Способ получения соединения формулы I, как определено в любом из предшествующих пунктов, включающий реакцию соединения формулы II,



20

где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , X , Z , Y^1 , Y^2 и Y^3 являются такими как определено в любом из пп. 1 – 7, с соединением формулы III,

25



где R^4 является таким как определено в любом из пп. 1, 4 или 7 и L^1 представляет собой пригодную уходящую группу.