

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490754** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.21

(22) Дата подачи заявки
2022.09.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/425* (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СУЛЬФОАМИДРИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗЫ
(RNR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/245,718**

(32) **2021.09.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/043660**

(87) **WO 2023/043923 2023.03.23**

(71) Заявитель:

БАУНДЛЕСС БАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Пинкертон Энтони Б., Може Жак,
Труонг Йен Фам Хонг, Элдон Рэчелл
Дженетт, Мейер Стефен Тодд (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения и способы лечения рака. Способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества циклического сульфонида ингибитора RNR, раскрытого в настоящем документе.

A1

202490754

202490754

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580839EA/061

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛИЧЕСКОЙ СУЛЬФОНАМИДРИБОНУКЛЕОТИДРЕДУКТАЗЫ (RNR) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США с серийным № 63/245,718, поданной 17 сентября 2021 г., которая включена в настоящий документ во всей своей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для ингибирования рибонуклеотидредуктазы (RNR).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

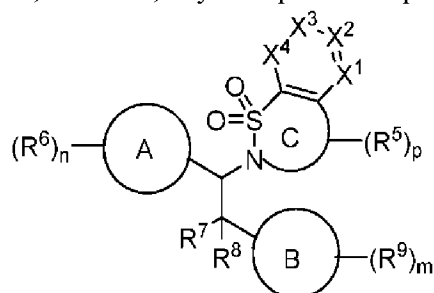
[0003] Рибонуклеотидредуктаза (RNR), также известная как рибонуклеотиддифосфатредуктаза (rNDP), состоит из гетероолигомера большой субъединицы M1 и малой субъединицы M2, и экспрессия обеих необходима для активности фермента. RNR представляет собой жестко регулируемый фермент пути синтеза дезоксирибонуклеотида, который повсеместно присутствует у человека, бактерий, дрожжей и других организмов. RNR отвечает за *de novo* превращение рибонуклеотиддифосфата в 2'-дезоксирибонуклеотиддифосфат, процесс, который необходим для синтеза и репарации ДНК. RNR напрямую участвует в синтезе и репарации ДНК, росте опухолей, метастазировании и резистентности к лекарственным средствам. При различных типах солидных опухолей и рака крови, сообщалось о многочисленных корреляциях со сверхэкспрессией M2 и их прогнозом. Кроме того, сообщалось об ингибировании роста клеток за счет ингибирования RNR и противоопухолевом эффекте *in vivo* в клеточных линиях, полученных от нескольких типов рака, и в доклинических моделях.

[0004] Пролиферация раковых клеток требует избытка дезоксирибонуклеотидтрифосфатов (dNTP) для синтеза ДНК. Следовательно, необходимо увеличение активности RNR, поскольку оно помогает обеспечить дополнительные dNTP для репликации ДНК в первичных и метастатических раковых клетках. Из-за этой критической роли в синтезе ДНК, RNR представляет собой важную мишень для терапии рака. Однако существующие химиотерапии, которые таргетируют RNR, представляют собой аналоги на основе нуклеозидов. Следовательно, они беспорядочны, что приводит к неспецифическому связыванию других нуклеозид-связывающих белков, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Следовательно, существует потребность в композициях и способах специфического таргетирования и ингибирования активности RNR в клетках новообразований при лечении рака.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем документе описаны ингибиторы RNR, которые полезны при лечении рака.

[0006] В настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

X¹ представляет собой N или CR¹;

X² представляет собой N или CR²;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Кольцо С представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R⁵ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил или C₁-C₆аминоалкил;

или 2 R⁵ на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0-4;

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R⁶ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R⁶ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0-3;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, C₁-

C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R⁹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a};

или два R⁹ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более из дейтерия, галогена, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или два R^{9a} на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0-5;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил;

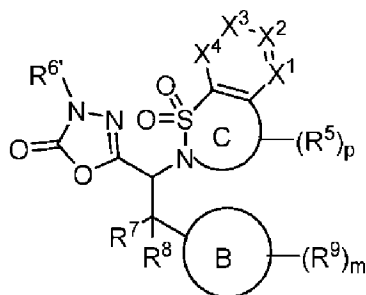
каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-

C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил.

[0007] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:

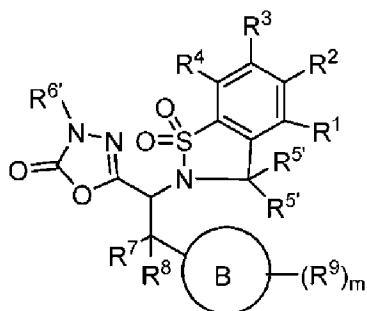


Формула (Ia);

где

R^{6'} представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

[0008] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



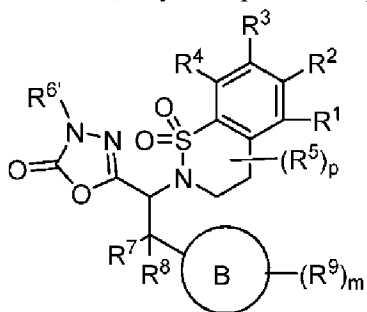
Формула (Ib);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; и

каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или R^5 .

[0009] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:

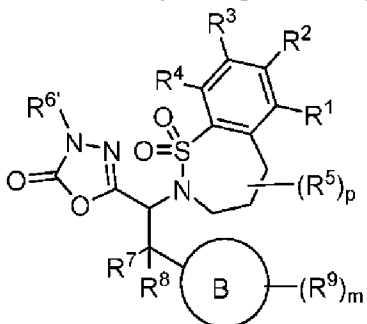


Формула (Ic);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[0010] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (Id);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[0011] В настоящем документе также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0012] В настоящем документе также раскрыт способ лечения рака у субъекта,

включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[0013] В настоящем документе также раскрыт способ ингибирования рибонуклеотидредуктазы у субъекта, включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе.

[0014] В некоторых вариантах осуществления ингибирование рибонуклеотидредуктазы происходит в опухолевой клетке у субъекта, нуждающегося в этом.

[0015] В настоящем документе также раскрыт способ лечения опухоли или опухолевых клеток у субъекта, где способ включает введение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать репликационный стресс в опухоли или опухолевых клетках; и введение терапевтического агента, таргетирующего рак; где опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК; и где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается.

[0016] В настоящем документе также раскрыт способ лечения опухоли или опухолевых клеток, ассоциированных с эхДНК, включающий введение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера субъекту, у которого выявлена опухоль или опухолевые клетки, содержащие эхДНК, где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток уменьшаются в результате лечения.

[0017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение терапевтического агента, таргетирующего рак.

[0018] В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент, таргетирующий рак, ингибирует ген или генный продукт, содержащийся в эхДНК в опухоли или опухолевых клетках.

[0019] В настоящем документе также раскрыт способ лечения опухоли или опухолевых клеток у субъекта, где способ включает введение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать репликационный стресс в опухоли или опухолевых клетках, где опухоль или опухолевые клетки содержат эхДНК или имеют сигнатуру эхДНК; и где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0020] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки для конкретных целей, указанных в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0021] Используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «агент» включает множество таких агентов, и ссылка на «клетку» включает ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и так далее. Когда в настоящем документе используются диапазоны для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предполагается, что в них включены все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления. Термин «примерно» при упоминании числа или числового диапазона означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приближением в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки) и, таким образом, число или числовой диапазон в некоторых случаях будут варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержать» или «содержит» или «имеющий» или «включающий») не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах осуществления, например, варианте осуществления любой композиции вещества, композиция, способ или процесс, или подобный, описанный в настоящем документе, «состоит из» или «по существу состоит из» описанных признаков.

[0022] Следующие термины, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют значения, указанные ниже.

[0023] «Оксо» относится к =O.

[0024] «Алкил» относится к необязательно замещенному прямому, или необязательно замещенному разветвленному насыщенному углеводородному монорадикалу, имеющему от одного до примерно десяти атомов углерода, или от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C₁-C₆ алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случаи термина «алкил», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил, C₁-C₉ алкил, C₁-C₈ алкил, C₁-C₇ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₅ алкил, C₁-C₄ алкил, C₁-C₃ алкил, C₁-C₂ алкил или C₁ алкил. Если

в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0025] «Алкенил» относится к необязательно замещенному прямому или необязательно замещенному разветвленному углеводородному монорадикалу, имеющему одну или более двойных связей углерод-углерод, и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Группа может находиться либо в цис, либо в транс конформации двойной(ых) связи(ей), и следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничены ими, этенил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропенил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), изопропенил [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], бутенил, 1,3-бутадиенил и подобные. Везде, где это встречается в настоящем документе, числовой диапазон, такой как « C_2 - C_6 алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает употребление термина «алкенил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкенил представляет собой C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_9 алкенил, C_2 - C_8 алкенил, C_2 - C_7 алкенил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_5 алкенил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_3 алкенил или C_2 алкенил. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амина, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0026] «Алкинил» относится к необязательно замещенному прямому или необязательно замещенному разветвленному углеводородному монорадикалу, имеющему одну или более тройных связей углерод-углерод, и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе появляется числовой диапазон, такой как « C_2 - C_6 алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также включает алкинил, представляющий собой C_2 -

C₁₀ алкинил, C₂-C₉ алкинил, C₂-C₈ алкинил, C₂-C₇ алкинил, C₂-C₆ алкинил, C₂-C₅ алкинил, C₂-C₄ алкинил, C₂-C₃ алкинил или C₂ алкинил. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0027] «Алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0028] «Алкокси» относится к радикалу формулы -Оалкил, где алкил такой, как определен. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0029] «Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более аминами. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкилы включают, например, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления, аминоалкил представляет собой аминометил.

[0030] «Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей водород, от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая

может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил связан через атом ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, as-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0031] «Циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил связан через атом неароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы. Типовые циклоалкилы включают, но не ограничены ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил)). В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан, и 7,7диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления,

циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, NH_2 или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ или $-\text{OMe}$. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен $-\text{COOH}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$ или $-\text{CONMe}_2$.

[0032] «Дейтероалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами дейтерия. Дейтероалкил включает, например, CD_3 , CH_2D , CHD_2 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCD_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ или CH_2CHD_2 . В некоторых вариантах осуществления, дейтероалкил представляет собой CD_3 .

[0033] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью галогенами. Галогеналкил включает, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и подобные. В некоторых вариантах осуществления, галогеналкил представляет собой трифторметил.

[0034] «Гало» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой йод.

[0035] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$), серы, фосфора или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. В одном аспекте, гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил, где гетероалкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и один или более атомов, отличных от углерода, например, кислород, азот (например, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$), сера, фосфор или их комбинации, где гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примерами такого гетероалкила являются, например, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом,

циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0036] «Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксилами. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксилами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления, гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

[0037] «Гетероциклоалкил» относится к 3-24-членному частично или полностью насыщенному, не полностью ароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота и кислорода. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан через атом неароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Типовые гетероциклоалкилы включают, но не ограничены ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C₂-C₁₅ гетероциклоалкил), от двух до десяти атомов углерода (C₂-C₁₀ гетероциклоалкил), от двух до восьми атомов углерода (C₂-C₈ гетероциклоалкил), от двух до шести атомов углерода (C₂-C₆ гетероциклоалкил), от двух до пяти атомов углерода (C₂-C₅ гетероциклоалкил) или от двух до четырех атомов углерода (C₂-C₄ гетероциклоалкил)). В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничены ими, азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотоморфолинил, 1,1-

диоксотiomорфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин «гетероциклоалкил» также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Понятно, что, говоря о количестве атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), составляющих гетероциклоалкил (т.е. скелетных атомов гетероциклоалкильного кольца). Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0038] «Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одного ароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через атом ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридилин, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил,

фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил необязательно замещен, например, галогеном, амином, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен -COOH, -COOMe, -CONH₂, -CONHMe или -CONMe₂.

[0039] Термин «один или более» применительно к необязательному заместителю означает, что рассматриваемая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя, четырьмя или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним или двумя заместителями. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена одним заместителем. В некоторых вариантах осуществления, рассматриваемая группа необязательно замещена двумя заместителями.

[0040] Термины «лечить», «леченный», «лечение» или «лечение», используемые в настоящем документе, относятся к терапевтическому лечению, целью которого является профилактика или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания, или получение полезных или желаемых клинических результатов. Для целей, описанных в настоящем документе, полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены ими, облегчение симптомов; уменьшение степени состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния, нарушения или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; улучшение состояния, нарушения или болезненного состояния; и ремиссию (частичную или полную), выявляемую или не выявляемую, или облегчение или улучшение состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает достижение клинически значимого ответа без чрезмерного уровня побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в случае отсутствия лечения. Термины «лечить», «леченный», «лечение» или «лечение», а также слова, происходящие от них, используемые в настоящем документе, не обязательно подразумевают 100% или полное лечение. Скорее, существуют различные степени лечения, которые, по признанию специалиста в данной

области техники, имеют потенциальную пользу или терапевтический эффект. В этом отношении, раскрытые способы могут обеспечить любое количество любого уровня лечения нарушения у млекопитающего. Например, нарушение, включая его симптомы или состояния, может быть уменьшено, например, примерно на 100%, примерно на 90%, примерно на 80%, примерно на 70%, примерно на 60%, примерно на 50%, примерно на 40%, примерно на 30%, примерно на 20% или примерно на 10%.

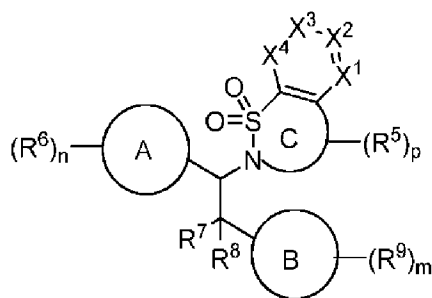
[0041] Термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», используемые в настоящем документе, относятся к достаточному количеству соединения, раскрытого в настоящем документе, которое вводят, которое в некоторой степени облегчит один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению, например, рака или воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления, результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей раскрытое в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления, подходящее «эффективное» количество в любом индивидуальном случае определяется с использованием таких методов, как исследование повышения дозы.

[0042] Термин «сигнатура эхДНК», используемый в настоящем документе, обычно относится к одной или более характеристикам, общим для опухолей или опухолевых клеток, которые являются эхДНК+ (содержат экстрахромосомную ДНК (эхДНК)). В некоторых случаях, сигнатура эхДНК выбрана из группы, состоящей из амплификации гена; мутация потери функции p53; отсутствия микросателлитной нестабильности (MSI-H); низкого уровня экспрессии PD-L1; низкого уровня признаков опухолевого воспаления (TIS); низкого уровня мутационной нагрузки опухоли (TMB); повышенной частоты аллельных замен, вставок или делеций (инделей); и любой их комбинации. В некоторых случаях, сигнатура эхДНК включает обнаружение или идентификацию эхДНК с использованием технологии визуализации. В некоторых случаях, сигнатура эхДНК не включает в себя визуализацию или прямое обнаружение эхДНК.

Соединения

[0043] В настоящем документе описаны циклические сульфонамидные ингибиторы RNR, которые применимы для лечения рака.

[0044] В настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

X^1 представляет собой N или CR^1 ;

X^2 представляет собой N или CR^2 ;

X^3 представляет собой N или CR^3 ;

X^4 представляет собой N или CR^4 ;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Кольцо С представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил;

или 2 R^5 на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0-4;

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R^6 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0-3;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^9 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a} ;

или два R^9 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более из дейтерия, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила;

или два R^{9a} на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0-5;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

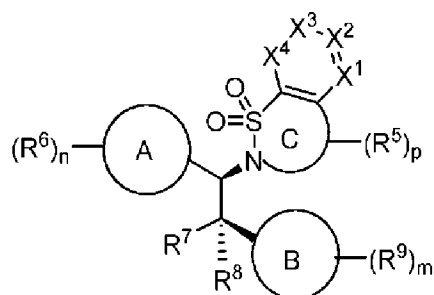
каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, -

$C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил; и

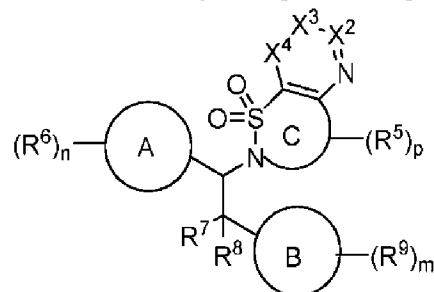
каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1-C_6 алкил(циклоалкил), C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1-C_6 алкил(арил) или C_1-C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкил необязательно замещенного одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил.

[0045] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), соединение имеет Формулу:

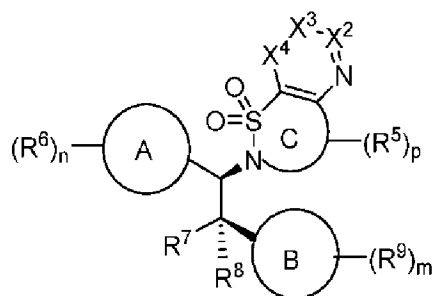


[0046] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:

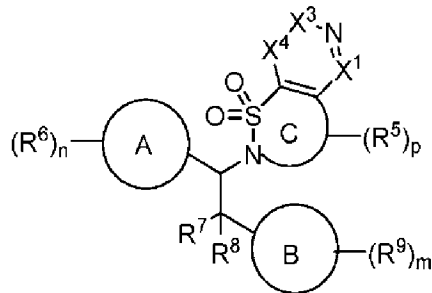


Формула (I-1).

[0047] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-1), соединение имеет Формулу:

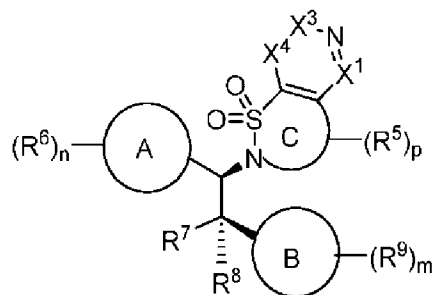


[0048] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (I-2) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:

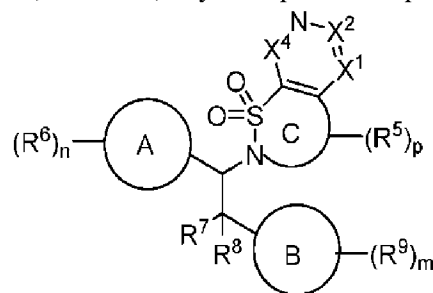


Формула (I-2).

[0049] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-2), соединение имеет Формулу:

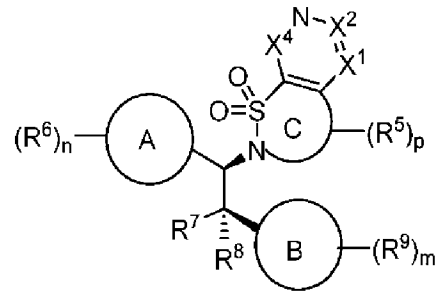


[0050] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (I-3) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:

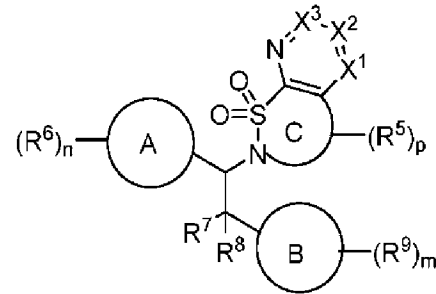


Формула (I-3).

[0051] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-3), соединение имеет Формулу:

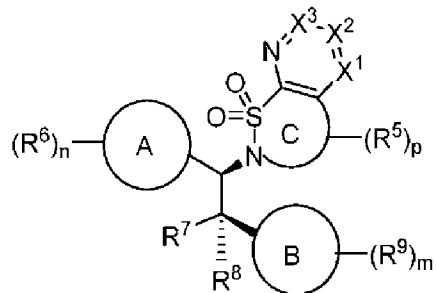


[0052] Также в настоящем документе описано соединение Формулы (I-4) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I-4).

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-4), соединение имеет Формулу:



[0054] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 2-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения

выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от двух до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от трех до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

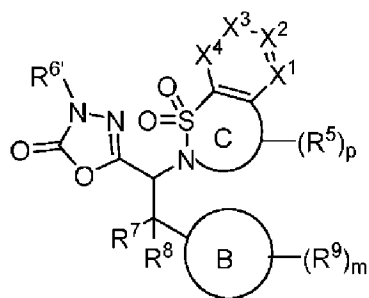
[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой триазол или тетразол. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой триазол. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой тетразол. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) Кольцо А представляет собой 2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) каждый R^6 независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил; или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) каждый R^6 независимо представляет собой дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил; или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) каждый R^6 независимо представляет собой C₁-C₆алкил; или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) каждый R^6 независимо представляет собой C₁-C₆алкил.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 0. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (I-1)-(I-4) n равно 3.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) соединение имеет Формулу (Ia):

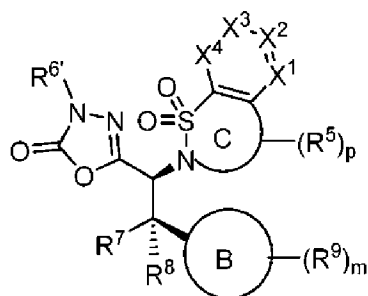


Формула (Ia);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) соединение имеет Формулу:



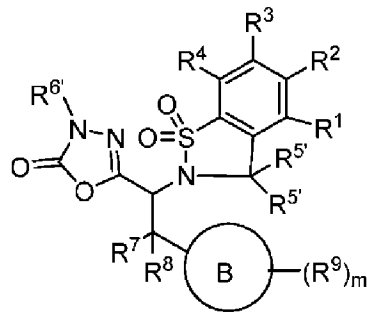
[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^1 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^1 представляет собой CR^1 .

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^2 представляет собой CR^2 .

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^3 представляет собой CR^3 .

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) X^4 представляет собой CR^4 .

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) Кольцо C представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) Кольцо C представляет собой 6-7-членный гетероциклоалкил необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) Кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia) или (I-1)-(I-4) Кольцо C



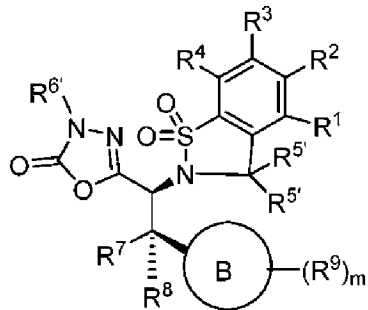
Формула (Ib);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; и

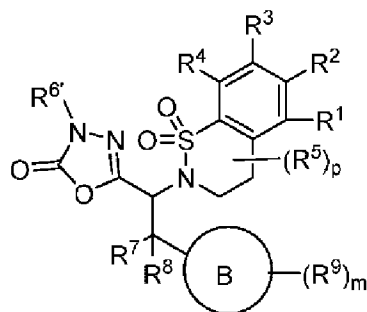
каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или R^5 .

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) соединение имеет Формулу:



[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; или 2 R^5 на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) каждый $R^{5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ib) каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или дейтерий.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (Ia) соединение имеет Формулу (Ic):

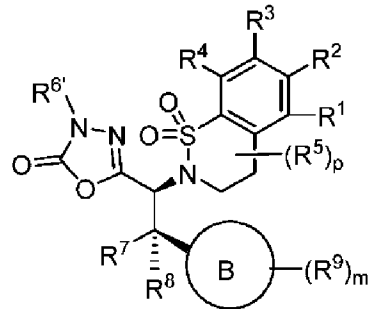


Формула (Ic);

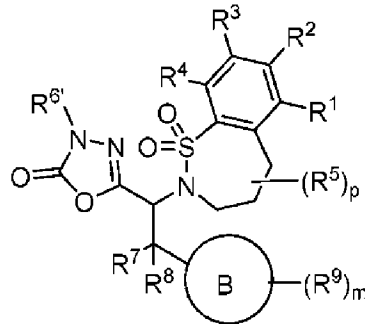
где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ic) соединение имеет Формулу:



[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (Ia) соединение имеет Формулу (Id):

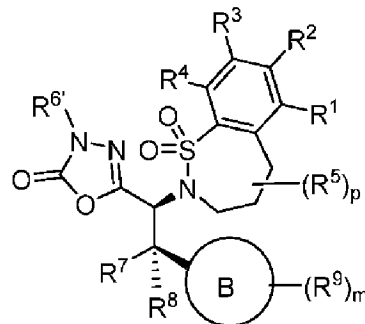


Формула (Id);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Id) соединение имеет Формулу:



[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia)-(Id) $R^{6'}$ представляет собой водород.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, или 2 R^5 на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген или C_1 -

(I-1)-(I-4) каждый R^9 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a} ; или два R^9 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^9 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a} .

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^9 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более из дейтерия, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила.

[0095] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OR^a$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более из дейтерия, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 1-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 1-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 1-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 0-3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I),

(Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 3. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (Ia)-(Id) или (I-1)-(I-4) m равно 4.

[0097] В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0098] В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения, каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^b независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^b независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в

настоящем документе соединения каждый R^a представляет собой водород.

[0099] В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^c и R^d представляют собой водород.

[00100] В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкил необязательно замещенного одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкил необязательно замещенного одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил или C_1 - C_6 аминоалкил.

[00101] В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения каждый R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c , R^d и гетероциклоалкил, образованный когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R^9 , R^{9a} , R^a , R^b , R^c , R^d и гетероциклоалкил, образованный

когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R⁹, R^{9a}, R^a, R^b, R^c, R^d и гетероциклоалкил, образованный когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним или двумя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R⁹, R^{9a}, R^a, R^b, R^c, R^d и гетероциклоалкил, образованный когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним заместителем, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R⁹, R^{9a}, R^a, R^b, R^c, R^d и гетероциклоалкил образованный когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен двумя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления раскрытого в настоящем документе соединения R⁹, R^{9a}, R^a, R^b, R^c, R^d и гетероциклоалкил, образованный когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен тремя заместителями, как определено в настоящем документе.

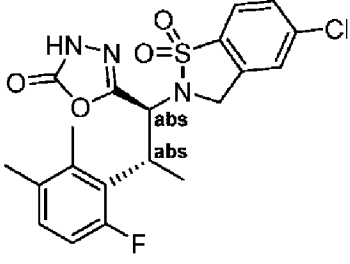
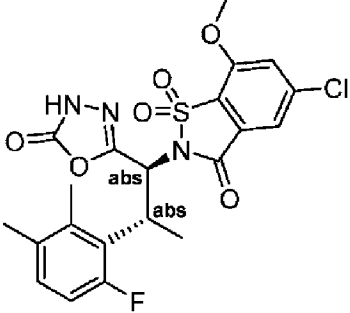
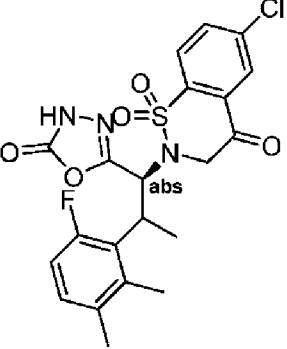
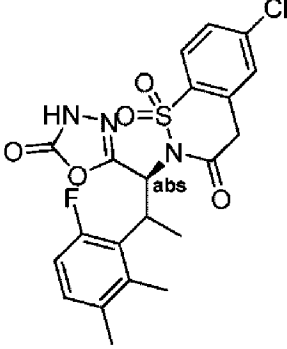
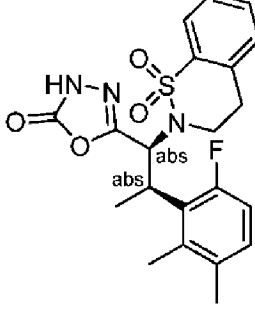
[00102] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или (Ia)-(Id) соединение выбрано из соединения из Таблицы 1:

ТАБЛИЦА 1

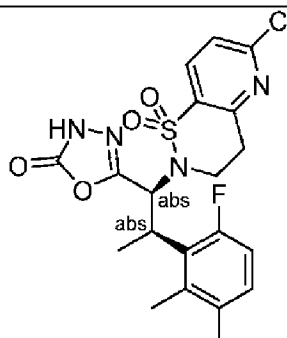
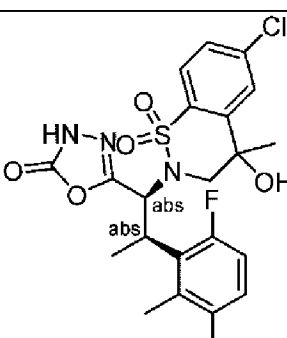
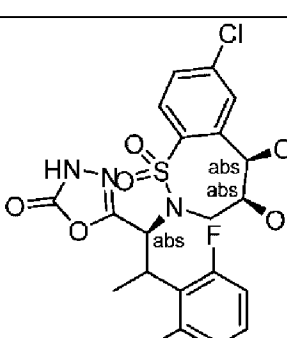
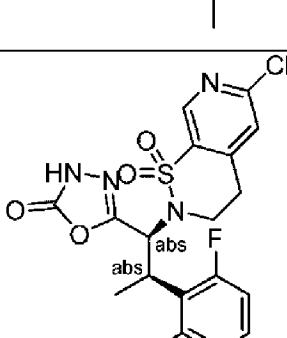
Пр.	Наименование	Структура
1	5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
2	5-((1S,2S)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
3	5-((1R,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	

Пр.	Наименование	Структура
4	5-((1R,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
5	5-((1S,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
6	5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
7	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
8	5-((1R,2S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	

Пр.	Наименование	Структура
9	5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
10	5-((1S,2S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
11	5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
12	5-((1S,2s)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
13	1,1-диоксид 6-хлор-2-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазина	

Пр.	Наименование	Структура
14	5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
15	5-((1R,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
16	5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-4-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
17	5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
18	5-((1S,2R)-1-(1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	

Пр.	Наименование	Структура
19	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
20	5-((1S)-1-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
21	5-((1S)-1-(6-хлор-4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
22	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4,4-дифтор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
23	5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	

Пр.	Наименование	Структура
24	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
25	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
26	5-((1S)-1-((4S,5R)-7-хлор-4,5-дигидрокси-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	
27	5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он	

[00103] Абсолютная метка (abs) добавлена в хиральный центр для обозначения, что он является однозначно чистым образцом нарисованного стереоизомера.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в настоящем документе

Изомеры/стереоизомеры

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или более двойных связей. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все

изомеры цис, транс, син, анти, энтгеген (E) и зусаммен (Z), а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения, описанные в настоящем документе, обладают одним или более хиральными центрами, и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, представленных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной стадии получения, комбинации или взаимного превращения, полезны для применений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны диссоциируемые комплексы. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.) и их разделяют с использованием этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, с помощью методов разделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим агентом.

Меченые соединения

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, но за исключением того факта, что один или более атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, или их сольват, таутомер или стереоизомер, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения.

Определенные меченные изотопами соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полужизни *in vivo* или снижением требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления меченное изотопами соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер получают любым подходящим способом.

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00107] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00108] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат кислотные или основные группы и поэтому реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, раскрытых в настоящем документе, или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образовавшейся таким образом соли.

[00109] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные реакцией описанных в настоящем документе соединений с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, γ -гидроксibутират, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, метафосфат манделата,

метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеконат и ксилолсульфонат.

[00110] Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образующихся путем взаимодействия формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и подобные; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат группу свободной кислоты, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат или сульфат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типовые соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, таких как литий, натрий, калий, кальций и магний, и соли алюминия и подобные. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и подобные. Типовые соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, таких как литий, натрий, калий, кальций и магний, и соли алюминия и подобные тетразола.

[00112] Типовые органические амины, полезные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и подобные. Следует понимать, что соединения, описанные в

настоящем документе, также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления, водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты получают посредством такой кватернизации.

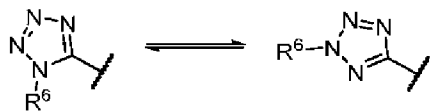
Сольваты

[00113] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде сольватов. Настоящее изобретение предлагает способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Настоящее изобретение также предлагает способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00114] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя, такого как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, можно легко получить или образовать в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать как в не сольватированной, так и в сольватированной формах. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными не сольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем документе.

Таутомеры

[00115] В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры формул, описанных в настоящем документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые взаимопревращаются за счет миграции атома водорода, сопровождающейся переключением одинарной связи и соседней двойной связи. В схемах связывания, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Рассматриваются все таутомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. В некоторых вариантах осуществления, тетразолы, раскрытые в настоящем документе, существуют в виде любого из их таутомеров:



Получение соединений

[00116] Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, получают в соответствии с методами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных реактивов и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Коммерчески доступные реактивы» получают из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh,

PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH, Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chem Service Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[00117] Подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в настоящем документе, или приведены ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и трактаты, в которых подробно описан синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в настоящем документе, или приведены ссылки на статьи, описывающие получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00118] Специфические и аналогичные реагенты опционально идентифицируются с помощью индексов известных реактивов, подготовленных Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве

публичных и университетских библиотек, а также в онлайн. Реактивы, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают в лабораториях химического синтеза по заказу, где многие из стандартных фирм-поставщиков химикатов (например, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза по заказу. Справочником по получению и выбору фармацевтических солей описанных в настоящем документе соединений является P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Фармацевтические композиции

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят в виде чистого реагента. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, комбинируют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) эксципиентом, физиологически подходящим (или приемлемым) эксципиентом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00120] Соответственно, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00121] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе, является по существу чистым, поскольку оно содержит менее примерно 5%, или менее примерно 1%, или менее примерно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

[00122] Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, подлежащему лечению (или предотвращению). Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, соответствующая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшения клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии или более длительное отсутствие заболеваний и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяют с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00123] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция

составлена для перорального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального, трансдермального, парентерального, внутрилегочного, внутрикожного, интратекального, эпидурального и интраназального введения. Парентеральное введение включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции, перорального введения, ингаляции, назального введения, местного введения или офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингаляционного агента, раствора назального спрея, суппозитория, суспензии, геля, коллоида, дисперсии, раствора, эмульсии, мази, лосьона, глазных или ушных капель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки.

[00124] Подходящие дозы и схемы дозирования определяют обычными методами определения диапазона, известными специалистам в данной области техники. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения, раскрытого в настоящем документе. После этого дозировку увеличивают небольшими шагами до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный в данных обстоятельствах эффект. В некоторых вариантах осуществления, настоящий способ включает введение от примерно 0,1 мкг до примерно 50 мг по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, на кг массы тела субъекта. Для пациента массой 70 кг обычно будут использовать дозы от примерно 10 мкг до примерно 200 мг соединения, раскрытого в настоящем документе, в зависимости от физиологического ответа субъекта.

[00125] Только в качестве примера, доза соединения, описанного в настоящем документе, для способов лечения заболевания, как описано в настоящем документе, составляет от примерно 0,001 до примерно 1 мг/кг массы тела субъекта в день, например, примерно 0,001 мг, примерно 0,002 мг, примерно 0,005 мг, примерно 0,010 мг, 0,015 мг, примерно 0,020 мг, примерно 0,025 мг, примерно 0,050 мг, примерно 0,075 мг, примерно 0,1 мг, примерно 0,15 мг, примерно 0,2 мг, примерно 0,25 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1 мг/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления, доза соединения, описанного в настоящем документе, для описанных способов составляет от примерно 1 до примерно 1000 мг/кг массы тела субъекта, подвергающегося лечению, в день, например, примерно 1 мг, примерно 2 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 500 мг, примерно 750 мг или примерно 1000 мг в день.

Способы лечения

[00126] В настоящем документе раскрыты способы лечения рака у субъекта,

нуждающегося в этом, включая введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера. В настоящем документе раскрыты способы лечения рака, связанного с RNR, у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера.

[00127] В некоторых вариантах осуществления рак, связанный с RNR, включает злокачественные опухоли, заболеваемость которыми можно снизить, или симптомы которых находятся в стадии ремиссии или облегчения и/или полного излечения путем удаления или подавления и/или ингибирования функций RNR. Злокачественные опухоли, представляющие интерес, включают, но не ограничены ими, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, рак желудка, рак двенадцатиперстной кишки, рак печени, рак желчных путей (рак желчного пузыря, желчных протоков и т.д.), рак поджелудочной железы, колоректальный рак (рак толстой кишки, рак прямой кишки и т.д.) и т.д.), рак легкого (немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома и т.д.), рак молочной железы, рак половых органов (рак яичников, рак матки, рак шейки матки, рак эндометрия и т.д.), рак мочевой системы (рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, опухоль яичка и т.д.), гемобластозы (лейкоз, злокачественную лимфому, множественную миелому и т.д.), опухоли костей и мягких тканей, рак кожи, опухоль головного мозга и подобные.

[00128] В некоторых вариантах осуществления термин «рак» используется в соответствии с его обычным значением в свете настоящего изобретения, и относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих, включая лейкозы, лимфомы, меланомы, нейроэндокринные опухоли, карциномы и саркомы. Типовые виды рака, которые можно лечить с помощью соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, фармацевтических композиций, включают лимфому (например, лимфому из клеток Мантиля, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта), саркому, рак мочевого пузыря, рак костей, опухоль головного мозга, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, рак почки, миелому, рак щитовидной железы, лейкоз, рак предстательной железы, рак молочной железы (например, трижды отрицательный, ER-положительный, ER-отрицательный, резистентный к химиотерапии, резистентный к Герцептину (трастузумабу), HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, протоковую карциному, дольковую карциному, первичную, метастатическую), рак яичников, рак поджелудочной железы, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак легких (например, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак легких, аденокарциному, крупноклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, карциноид, саркому),

мультиформную глиобластому, глиому, меланому, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, трижды отрицательный рак молочной железы, глиобластому, рак яичников, рак легких, плоскоклеточный рак (например, головы, шеи или пищевода), колоректальный рак, лейкоз (например, лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз), острый миелоидный лейкоз, лимфому, В-клеточную лимфому или множественную миелому. Дополнительные примеры включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, пищевода, печени, почек, легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичников, саркому, рак желудка, матки, медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполового тракта, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной части поджелудочной железы, медулярный рак щитовидной железы, медулярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, болезнь Педжета соска, филоидные опухоли, дольковую карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы, рак звездчатых клеток печени или рак предстательной железы. В вариантах осуществления рак выбран из рака яичников, рака предстательной железы, рака пищевода, рака слюнной железы, рака молочной железы, рака печени, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака легких, рака мочевого пузыря, рака толстой кишки и рака матки. В вариантах осуществления рак выбран из рака мышц, рака головного мозга, рака лимфатических узлов, рака щитовидной железы, рака почки и рака надпочечников.

[00129] эхДНК опосредует важный и клинически четкий механизм резистентности к таргетной терапии. Существуют экстренные терапевтические возможности для применения одного или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, в виде отдельного агента или в комбинации с другими видами терапии. В некоторых вариантах осуществления, один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения эхДНК+ рака, эхДНК+ опухоли или эхДНК+ опухолевых клеток. Один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, например, с помощью одного или более амплифицированных онкогенов (например, амплификации FGFR, EGFR, MET, KRAS, MDM2), в некоторых случаях, один или более амплифицированных онкогенов содержат не мутантные формы онкогена, и в некоторых случаях, амплифицированные онкогены включают мутантные формы онкогенов. В некоторых случаях опухоль содержит один или

более амплифицированных онкогенов, присутствующих на эхДНК, и один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, используют для лечения опухоли в комбинации с терапевтическим агентом (например, ингибитором), таргетирующим один или более амплифицированных онкогенов на эхДНК. Один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, для которых не существует одобренной таргетной терапии, или для которых отсутствуют высокоэффективные терапии. Один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, можно использовать для лечения опухолей, у которых развилась резистентность к другой терапии, такая как резистентность к таргетному агенту. В некоторых случаях опухоль (или опухолевые клетки), леченная одним или более таргетными агентами, развивает резистентность к таргетному агенту, такому как таргетный агент, направленный на онкоген, или таргетный агент, который непосредственно ингибирует активацию мутантных форм определенных онкопротеинов (например, KRAS, BRAF, EGFR) или как следствие фокальной амплификации, такой как амплификация самого гена-мишени на основе эхДНК, и один или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, могут быть использованы для лечения таких опухолей или опухолевых клеток, отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

[00130] В настоящем документе предложены способы, в которых ингибирование RNR одним или более ингибиторами RNR, описанными в настоящем документе, демонстрирует синтетическую летальность с агентом, таргетирующим рак. В некоторых вариантах осуществления синтетическая летальность возникает при использовании одного или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, в комбинации с агентом, таргетирующим рак. В некоторых случаях, фон опухоли идентифицируют как гиперчувствительный к ингибитору RNR, и он обеспечивает достаточный терапевтический индекс для допустимых переносимых доз, которые являются эффективными. В некоторых вариантах осуществления синтетическая летальность возникает при использовании одного или более ингибиторов RNR, описанных в настоящем документе, в комбинации с агентом, таргетирующим рак, где опухоль или опухолевые клетки являются эхДНК+. В некоторых случаях ингибирование RNR приводит к уменьшению количества копий эхДНК. В некоторых случаях ингибирование RNR приводит к усилению цитотоксичности эхДНК+ клеток. В некоторых случаях, повышенная цитотоксичность является результатом комбинации ингибирования RNR и ингибирования мишени рака, такой как онкоген, например, онкоген, амплифицированный на эхДНК.

[00131] В одном аспекте способов по настоящему документу опухоль или опухолевые клетки, подлежащие лечению, являются эхДНК+. В некоторых случаях, определяют, что такая опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК. В некоторых случаях, определяют, что опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК, когда опухоль или опухолевые клетки имеют одну или более характеристик, связанных с эхДНК+ опухолями или опухолевыми клетками. Например, в некоторых случаях, сигнатура эхДНК выбрана из группы, состоящей из амплификации гена; мутации

потери функции p53; отсутствия микросателлитной нестабильности (MSI-H); низкого уровня экспрессии PD-L1; низкого уровня признаков опухолевого воспаления (TIS); низкого уровня мутационной нагрузки опухоли (TMB); повышенной частоты аллельных замен, вставок или делеций (инделей); и любой их комбинации.

Комбинированная терапия

[00132] В некоторых случаях соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом или противораковым агентом.

[00133] В одном из аспектов способов по настоящему документу способ дополнительно включает введение терапевтического агента, таргетирующего рак, направленного на активность белкового продукта гена-мишени. В некоторых случаях лечение терапевтическим агентом, таргетирующим рак, и ингибитором RNR, описанными в настоящем документе, снижает амплификацию или экспрессию гена-мишени в опухоли или опухолевых клетках. В некоторых случаях терапевтический агент, таргетирующий рак, вводят до ингибитора RNR. В некоторых случаях терапевтический агент, таргетирующий рак, вводят одновременно с ингибитором RNR.

[00134] В одном из аспектов способов по настоящему документу опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК. В некоторых случаях опухоль или опухолевые клетки приобретают сигнатуру эхДНК после введения противоракового терапевтического агента. В некоторых случаях опухоль или опухолевые клетки приобретают сигнатуру эхДНК еще до лечения. В некоторых случаях способ предотвращает увеличение эхДНК в опухоли или опухолевых клетках.

[00135] В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент включает антиметаболиты, лекарственные средства на основе платины, лекарственные средства на основе растительных алкалоидов и молекулярные таргетные лекарственные средства.

[00136] В некоторых вариантах осуществления антиметаболиты включают 5-фторурацил, 5-фтор-2'-дезоксинуридин, тегафур, тегафур-урацил, тегафур-гимерацил-отерацил, пеметрексед, трифлуридин, трифлуридин-типирацила гидрохлорид, флударабин (или активный метаболит флударабин нуклеозид), цитарабин, гемцитабин, капецитабин, неларабин, клофарабин и ингибиторы метилирования ДНК (децитабин, гуадецитабин, азациитидин и т.д.).

[00137] В некоторых вариантах осуществления лекарственные средства на основе платины включают цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин и недаплатин.

[00138] В некоторых вариантах осуществления лекарственные средства на основе растительных алкалоидов включают лекарственные средства, ингибирующие микротрубочки, такие как паклитаксел, доцетаксел, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и эрибулин, и лекарственные средства, ингибирующие топоизомеразу, такие как иринотекан (или активный метаболит SN-38), ногитекан и этопозид.

[00139] В некоторых вариантах осуществления молекулярные таргетные

лекарственные средства включают ингибиторы ATR (атаксии, телеангиэктазии и белка, родственного Rad3), ингибиторы Chk1 (киназы контрольной точки 1), ингибиторы HSP (белка теплового шока) 90, ингибиторы PARP (поли-АДФ-рибозо-полимеразы), ингибиторы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), ингибиторы Her2, ингибиторы VEGFR (рецептора фактора роста эндотелия сосудов), ингибиторы PDGFR (рецептора фактора роста тромбоцитов), ингибиторы MET, ингибиторы AXL, ингибиторы RET, ингибиторы FLT3 (fms-связанной тирозинкиназы 3), ингибиторы KIT, ингибиторы CSF1R (рецептора колониестимулирующего фактора 1), ингибиторы TIE2 (киназы 2 эндотелиальных клеток внутренней оболочки), ингибиторы TRKB и ингибиторы CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы ATR включают AZD6738, берzosертиб, BAY1895344 и VX-803. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы Chk1 включают прексасертиб, SCH900776, GDC-0575 и CCT245737. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы HSP90 включают люминеспиб, ганетеспиб и оналеспиб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PARP включают олапариб, рупапариб, нирапариб, велипариб и талазопариб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы EGFR включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как лапатиниб, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и вандетаниб, и анти-EGFR антитела, такие как цетуксимаб и панитумумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы Her2 включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как лапатиниб, и анти-Her2 антитела, такие как трастузумаб, пертузумаб и трастузумаб эмтанзин. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы VEGFR представляют собой ингибиторы по меньшей мере одного из VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, и включают низкомолекулярные ингибиторы, такие как сунитиниб, кабозантиниб, мидостаурин, сорафениб, вандетаниб, пазопаниб, ленватиниб и акситиниб, и анти-VEGFR антитела, такие как как рамуцирумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PDGFR представляют собой ингибиторы PDGFR α и/или PDGFR β и включают сунитиниб, мидостаурин, пазопаниб, ленватиниб и сорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы MET включают кабозантиниб, кризотиниб и тепотиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы AXL включают кабозантиниб и гилтеритиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы RET включают сунитиниб, кабозантиниб, сорафениб, ленватиниб и вандетаниб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы FLT3 включают сунитиниб, кабозантиниб, мидостаурин, гилтеритиниб и сорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы KIT включают сунитиниб, мидостаурин, пазопаниб, ленватиниб и сорафениб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CSF1R включают сунитиниб, BLZ-945 и ARRY-382. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы TIE2 включают кабозантиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы TRKB включают кабозантиниб и энтректиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

[00140] В некоторых вариантах осуществления польза, которую испытывает пациент, увеличивается за счет введения одного из соединений, описанных в настоящем

документе, со вторым терапевтическим агентом (который также имеет схему лечения), который также оказывает терапевтическую пользу.

[00141] В одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят совместно со вторым терапевтическим агентом, где соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, или его стереоизомер, и второй терапевтический агент модулируют различные аспекты заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, тем самым обеспечивая большую общую пользу, чем введение любого терапевтического агента по отдельности.

[00142] В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подлежащего лечению, общая польза, которую испытывает пациент, представляет собой просто сумму двух терапевтических агентов, или пациент испытывает синергическую пользу.

[00143] В некоторых вариантах осуществления различные терапевтически эффективные дозировки соединений, раскрытых в настоящем документе, будут использовать при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрытые в настоящем документе, вводят в комбинации со вторым терапевтическим агентом. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств и других агентов для применения в схемах комбинированного лечения необязательно определяют способами, аналогичными тем, которые изложены выше для самих активных веществ. Кроме того, способы профилактики/лечения, описанные в настоящем документе, включают использование метрономного дозирования, т.е. введения более частых и более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления комбинированная схема лечения включает схемы лечения, при которых введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера начинается до, во время или после лечения вторым агентом, описанным в настоящем документе, и продолжается до любого момента во время лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Она также включает лечение, при котором соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер, и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в разное время для облегчения клинического ведения пациента.

[00144] Понятно, что схема дозирования для лечения, профилактики или улучшения состояния(ий), которые требуют облегчения, модифицируется в соответствии с множеством факторов (например, заболевание, нарушение или состояние, которым страдает субъект; возраст, вес, пол, диета и состояние здоровья субъекта). Таким образом,

в некоторых случаях фактически используемая схема дозирования варьируется и, в некоторых вариантах осуществления, отклоняется от схем дозирования, изложенных в настоящем документе.

[00145] Для комбинированной терапии, описанной в настоящем документе, дозы совместно вводимых соединений варьируются в зависимости от типа лекарственного средства, применяемого совместно, конкретного используемого лекарственного средства, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и так далее. В дополнительных вариантах осуществления, при совместном введении со вторым терапевтическим агентом, соединение, предложенное в настоящем документе, вводят либо одновременно со вторым терапевтическим агентом, либо последовательно.

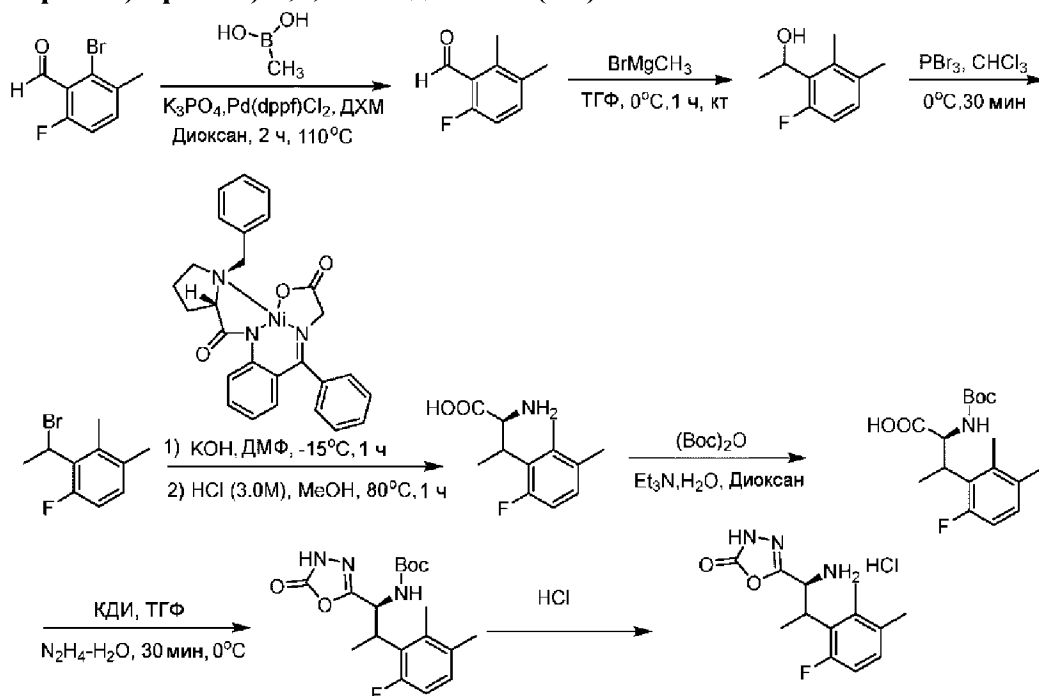
[00146] При комбинированной терапии, несколько терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение происходит одновременно, более терапевтических агентов, только в качестве примера, предоставляются в одной стандартной форме или в нескольких формах (например, в виде одной таблетки или в виде двух отдельных таблеток).

[00147] Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, таутомеры или стереоизомеры, а также комбинированные терапии вводят до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, варьируется. Таким образом, в одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, используют в качестве профилактического средства и непрерывно вводят субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. В другом варианте осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или как можно скорее после появления симптомов. В конкретных вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят, как только это практически осуществимо, после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления продолжительность лечения варьируется, и продолжительность лечения корректируется в соответствии с конкретными потребностями каждого субъекта. Например, в конкретных вариантах осуществления, соединения, описанное в настоящем документе, или состав, содержащий это соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от примерно 1 месяца до примерно 5 лет.

[00148] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер вводят в комбинации с адьювантом. В одном варианте осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, повышается за счет введения адьюванта (т.е. сам по себе адьювант имеет минимальную терапевтическую пользу, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общая терапевтическая польза для пациента увеличивается).

ПРИМЕРЫ

Синтез общего промежуточного соединения I: 5-((1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил) пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1. Синтез 6-фтор-2,3-диметилбензальдегид

[00149] В 1 л круглодонную колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещают 2-бром-6-фтор-3-метилбензальдегид (50 г, 230 ммоль, 1,0 экв.), метилбороновую кислоту (23,4 г, 392 ммоль, 1,7 экв.), K_3PO_4 (117,4 г, 553 ммоль, 2,4 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (5,63 г, 6,91 ммоль, 0,03 экв.), H_2O (50 мл), Диоксан (450 мл). Полученный раствор перемешивают 2 ч при 110 градусах С. Реакцию затем гасят добавлением 200 мл насыщенного раствора соли. Полученный раствор экстрагируют 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяют. Остаток наносят на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:3). Это дает 6-фтор-2,3-диметилбензальдегид (30 г, 85%).

Стадия 2. 1-(6-фтор-2,3-диметилфенил)этан-1-ол

[00150] В 1 л 3-горлой круглодонной колбе, в смесь 6-фтор-2,3-диметилбензальдегида (27 г, 177,4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ добавляют бром(метил)магний (42,3 г, 355 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 градусов С под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят насыщ. NH_4Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют $EtOAc$ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над безводным $MgSO_4$. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 1-(6-фтор-2,3-диметилфенил)этанола (27 г, 90,5%).

Стадия 3. 2-(1-бромэтил)-1-фтор-3,4-диметилбензол

[00151] В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют 1-(6-фтор-2,3-диметилфенил)этанол (25 г, 148,6 ммоль, 1,0 экв.) и $CHCl_3$ (250 мл) при комнатной

температуре. К вышеуказанной смеси добавляют PBr_3 (63,5 мл, 668,8 ммоль, 4,5 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0 градусов С. Реакцию гасят добавлением NaHCO_3 (водн.) (100 мл) при 0 градусов С. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×30 мл), сушат над безводным MgSO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(1-бромэтил)-1-фтор-3,4-диметилбензола (29 г, 84,4%).

Стадия 4. (2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановая кислота

[00152] В 500 мл 3-горлой круглодонной колбе, к смеси Ni-(S)-BPB-Gly (5,39 г, 10,8 ммоль, 0,5 экв.) в ДМФ (42,4 мл) добавляют 2-(1-бромэтил)-1-фтор-3,4-диметилбензол (5 г, 21,6 ммоль, 1,0 экв.) по каплям при комнатной температуре под атмосферой азота. К полученной смеси добавляют KOH (6,07 г, 108,2 ммоль, 5,0 экв.) порциями при -15 градусах С под атмосферой азота, перемешивают в течение 1 ч при -15 градусах С под атмосферой азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (100 мл) при комнатной температуре, экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3×30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле. К смеси добавляют MeOH (42 мл) и HCl (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80 градусах С, затем очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением (2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты (3,05 г, 63%).

Стадия 5. (2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановая кислота

[00153] В 250 мл круглодонную колбу добавляют (2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (5 г, 22,2 ммоль, 1,0 экв.), Et_3N (6,74 г, 66,6 ммоль, 3,0 экв.), H_2O (25 мл) и Диоксан (25 мл) при комнатной температуре. К полученной смеси добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (7,27 г, 33,3 ммоль, 1,5 экв.) порциями при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты (3,5 г, 48,5%).

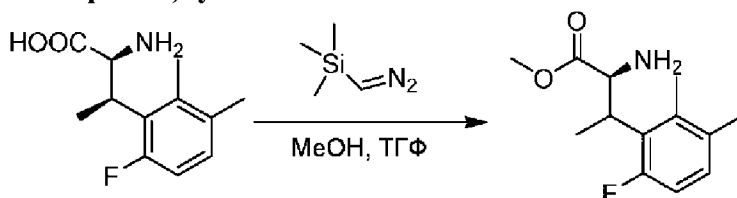
Стадия 6: синтез 5-((1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она, HCl

[00154] В 250 мл круглодонную колбу добавляют (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (9 г, 27,7 ммоль, 1,0 экв.), КДИ (11,2 г, 69,2 ммоль, 2,5 экв.) и ТГФ (60 мл) при комнатной температуре, полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. К смеси добавляют гидразин (4,15 мл, 82,901 ммоль, 3,0 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусов С. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные

органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К неочищенной смеси добавляют диоксан (60 мл) и КДИ (11,2 г, 69,2 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-N-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]карбамата (3 г, 29,7%).

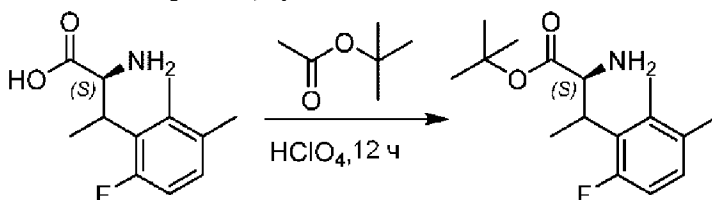
[00155] Продукт растворяют в 2 мл ТГФ и обрабатывают 2 мл HCl 4N в ТГФ. Реакцию оставляют в течение ночи при КТ и концентрируют под вакуумом с получением 5-((1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она, HCl (2,4 г, Выход 100%).

Синтез общего промежуточного соединения II: метил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата



[00156] В 500 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют (2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (12,8 г, 56,8 ммоль, 1,00 экв.), триметилсилилдиазометан (56,8 мл, 113,6 ммоль, 2,0 экв.), MeOH (130 мл) и ТГФ (380 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре под атмосферой азота. Полученную смесь концентрируют с получением метил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (9,9 г, 72,8%).

Синтез общего промежуточного соединения III: трет-бутил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

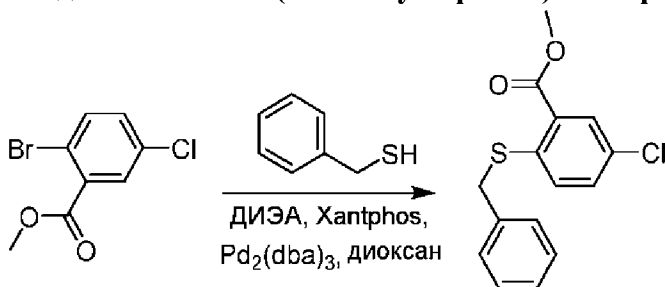


[00157] В 250 мл круглодонную колбу добавляют (2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (15 г, 67 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилацетат (160 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют HClO₄ (21 мл, 366 ммоль, 5,50 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением HCl (1M) (240 мл) при комнатной температуре. Смесь подщелачивают до pH 9 с Na₂CO₃ (твердым) (300 мл). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывают

насыщенным раствором соли (1×300 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (12 г, 68,6%).

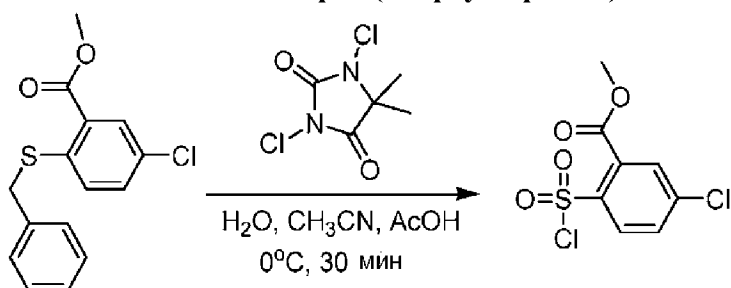
Пример 1 и 2: 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2S)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

Стадия 1. метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлорбензоат



[00158] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-бром-5-хлорбензоат (1 г, 4,01 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют Pd₂(dba)₃ (367,0 мг, 0,40 ммоль, 0,1 экв.), XantPhos (463 мг, 0,80 ммоль, 0,2 экв.), ДИЭА (1,99 мл, 12,0 ммоль, 3 экв.) и бензилмеркаптан (564,6 мкл, 4,81 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100 градусах С под атмосферой азота. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлорбензоата (1,08 г, 92,03%).

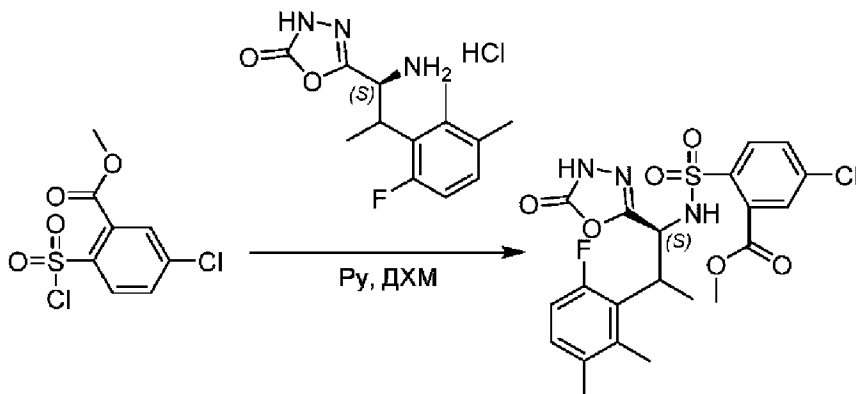
Стадия 2. метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)бензоат



[00159] В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлорбензоат (500 мг, 1,708 ммоль, 1,00 экв.), CH₃CN (0,3 мл). За этим следует добавление H₂O (0,3 мл), AcOH (5 мл, 87,258 ммоль, 51,09 экв.), 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (672,93 мг, 3,416 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусов С под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄.

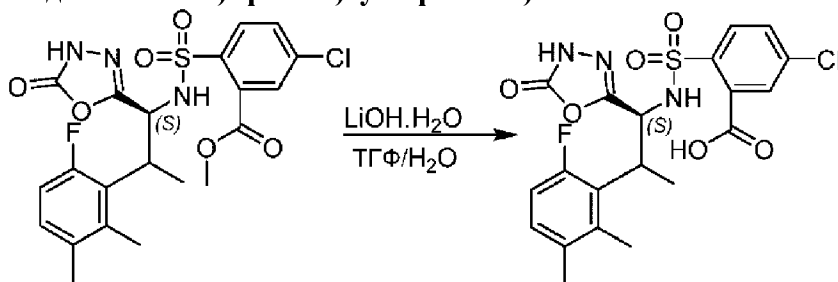
После фильтрации, фильтрат концентрируют. Это дает метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)бензоат (400 мг, 87%).

Стадия 3. метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензоат



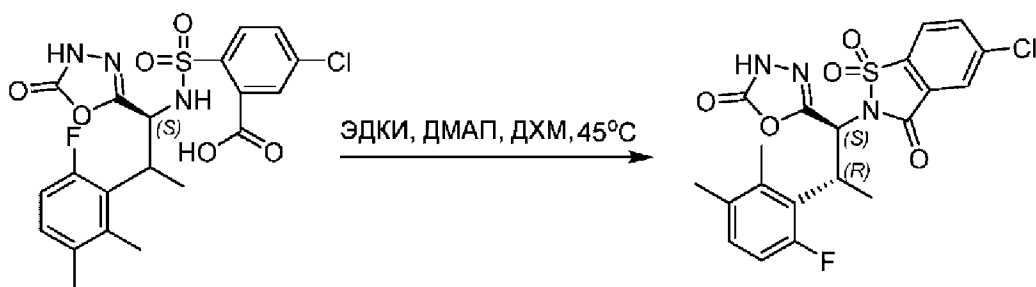
[00160] В 50 мл круглодонную колбу добавляют 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-он (168,21 мг, 0,557ммоль, 1 экв.) в Py (3 мл). К смеси добавляют метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)бензоат (150 мг, 0,557ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензоата (150 мг, 54%).

Стадия 4. 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензойная кислота



[00161] В 8 мл пробирку добавляют 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензойную кислоту (50 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.), ТГФ (3 мл) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (16,85 мг, 0,400 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 7 с HCl (водн.). Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Это дает 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)бензойную кислоту (40 мг, 82%).

Стадия 5. 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



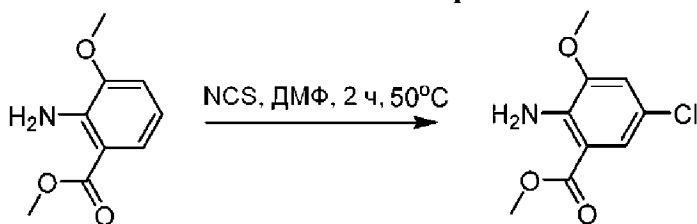
[00162] В 20 мл пробирку добавляют 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (300 мг, 0,620 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (6 мл), ЭДКИ (118,85 мг, 0,620 ммоль, 1 экв.) и ДМАП (227,22 мг, 1,860 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 45 градусах С. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ.

[00163] Первый изомер: (20,4 мг, 7%). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]: 466,00. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48-12,35 (м, 1H), 8,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,33-8,14 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,4, 5,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=12,2, 8,4 Гц, 1H), 5,79 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=12,0, 7,0 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 3H).

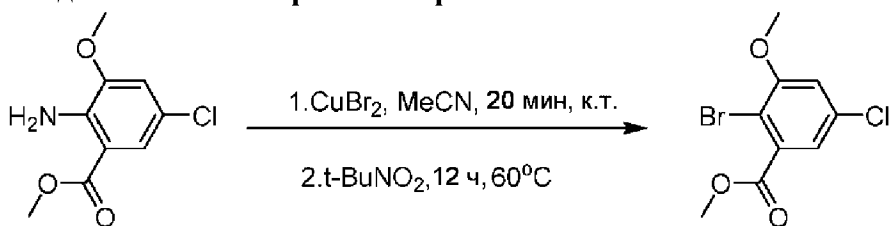
[00164] Второй изомер: (7,9 мг, 2,7%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): [M+H]: 466,00. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,62 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,18-8,05 (м, 2H), 7,00 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=12,0, 8,3 Гц, 1H), 5,72 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 2,18 (д, J=26,8 Гц, 6H), 1,43 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 3 и 4: 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

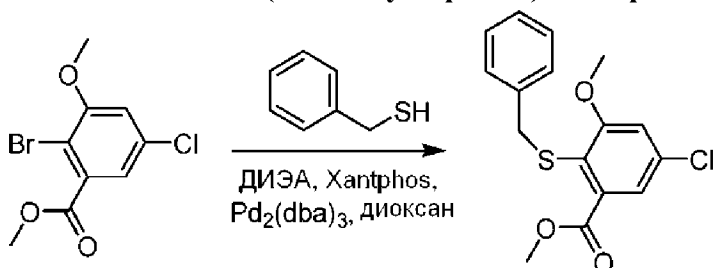
Стадия 1. метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоат



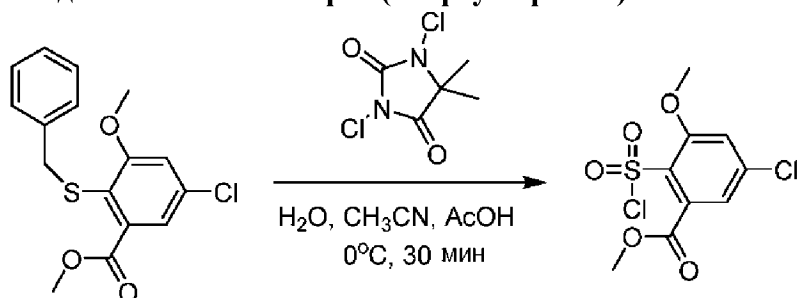
[00165] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-амино-3-метоксибензоат (2 г, 11,038 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (20 мл) и N-хлорсукцинимид (1,62 г, 12,142 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоат (2 г, 84%).

Стадия 2. метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоат

[00166] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоат (1 г, 4,638 ммоль, 1,00 экв.), CuBr_2 (2,07 г, 9,276 ммоль, 2,0 экв.) и CH_3CN (10,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляют трет-бутилнитрит (0,86 г, 8,348 ммоль, 1,8 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60 градусах С. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоата (0,8 г, 61,72%).

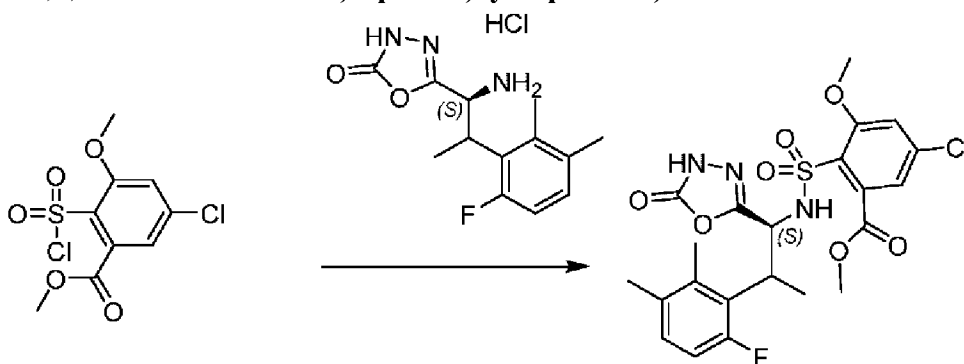
Стадия 3. метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоат

[00167] В 100 мл круглодонную колбу помещают метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоат (1,6 г, 5,724 ммоль, 1,00 экв.), бензилмеркаптан (0,85 г, 6,869 ммоль, 1,2 экв.), DIЭА (2,22 г, 17,172 ммоль, 3,0 экв.), Xantphos (0,66 г, 1,145 ммоль, 0,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,52 г, 0,572 ммоль, 0,1 экв.), диоксан (15 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100 градусах С под атмосферой азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоата (1,2 г, 64%).

Стадия 4. метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоат

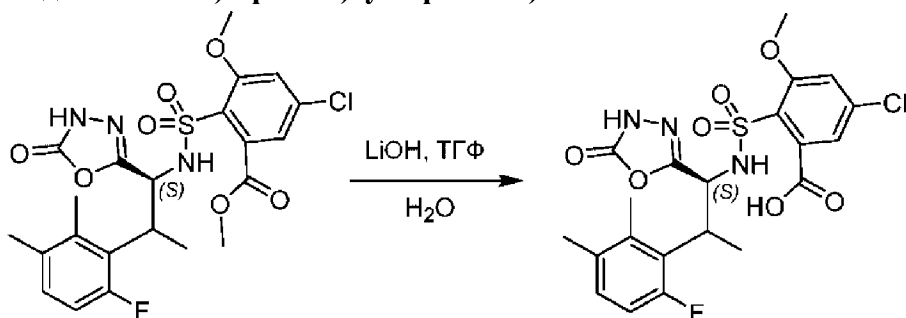
[00168] В 250 мл круглодонной колбе, в смесь метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоата (1,3 г, 4,027 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1,59 г, 8,054 ммоль, 2,0 экв.), AcOH (0,90 мл, 15,705 ммоль, 3,90 экв.) и H₂O (0,70 мл, 38,861 ммоль, 9,65 экв.) порциями при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусов С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоата (1 г, 83,01%).

Стадия 5. метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)-3-метоксибензоат



[00169] В 100 мл круглодонной колбе, в смесь 5-[(1S,2R)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-она (200 мг, 0,664 ммоль, 1,00 экв.) в C₅H₅N (5 мл) добавляют метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоат (397,50 мг, 1,328 ммоль, 2,0 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)-3-метоксибензоата (100 мг, 28%).

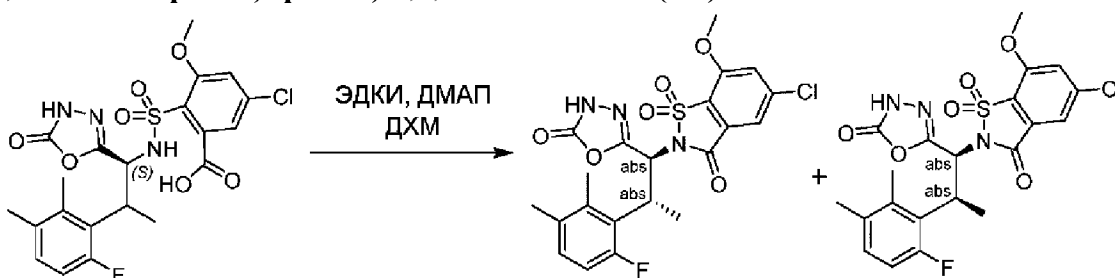
Стадия 6. 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)-3-метоксибензойная кислота



[00170] В 8 мл круглодонную колбу добавляют 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)-3-

метоксибензоат (100 мг, 0,189 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл), воду (1 мл) и LiOH·H₂O (15,90 мг, 0,378 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60 градусах С. Смесь подкисляют до pH 5. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией с получением 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфоамил)-3-метоксибензойной кислоты (70 мг, 71,91%).

Стадия 7. 5-((1S,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



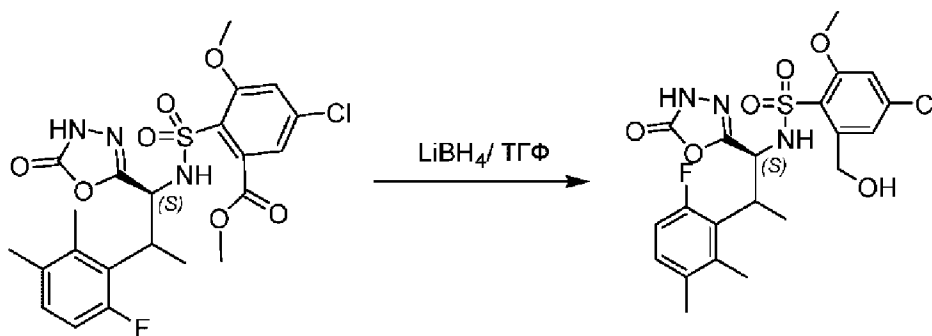
[00171] В 20 мл круглодонную колбу добавляют 5-хлор-2-{{(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил}сульфоамил}-3-метоксибензойную кислоту (120 мг, 0,233 ммоль, 1,00 экв.), ЭДКИ (89,52 мг, 0,466 ммоль, 2,0 экв.), ДМАП (2,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над безводным MgSO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ с получением:

[00172] Первого изомера (9,4 мг, 8%). ЖХ-МС- (ЭР, m/z): [M+H]: 496,10. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,79-7,67 (м, 2H), 7,15-7,04 (м, 1H), 6,83 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 6,01-5,89 (м, 1H), 4,61 (дд, J=12,1, 6,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,34 (д, J=36,4 Гц, 6H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H).

[00173] Второго изомера: (1,1 мг, 5,7%). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]: 496,10. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,73 (д, J=4,7 Гц, 2H), 7,13-7,02 (м, 1H), 6,83 (дд, J=12,0, 8,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,37 (д, J=6,9 Гц, 3H).

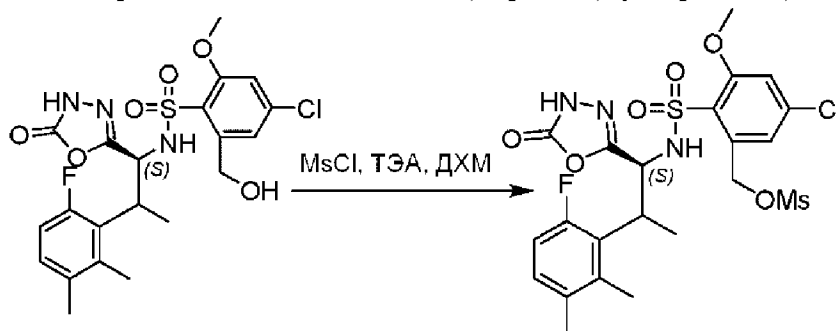
Пример 5 и 6: 5-((1S,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

Стадия 1. 4-хлор-N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)-2-(гидроксиметил)-6-метоксибензолсульфонамид



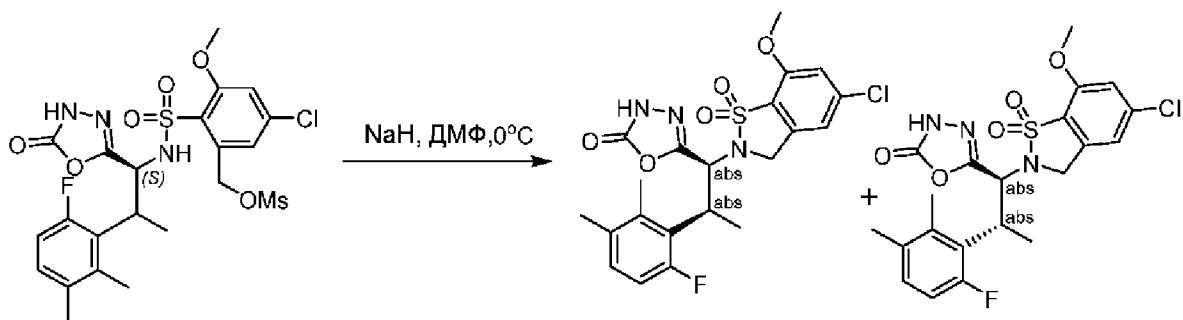
[00174] В 50 мл круглодонную колбу добавляют 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензоат (200 мг, 0,379 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (3 мл) и LiBH_4 2М в ТГФ (284,12 мкл, 0,569 ммоль, 1,5 экв.) при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(гидроксиметил)-6-метоксибензолсульфонамид (50 мг, 26,40%).

Стадия 2. метансульфонат 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил) пропил)сульфамоил)-3-метоксибензила



[00175] В 8 мл пробирку добавляют 4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(гидроксиметил)-6-метоксибензолсульфонамид (100 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (3 мл) и ТЭА (83,41 мкл, 0,600 ммоль, 3 экв.). За этим следует добавление MsCl (600,07 мкл, 0,600 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Остаток очищают преп-ТСХ с получением метансульфоната 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензила (50 мг, 43,25%).

Стадия 3. 5-((1S,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



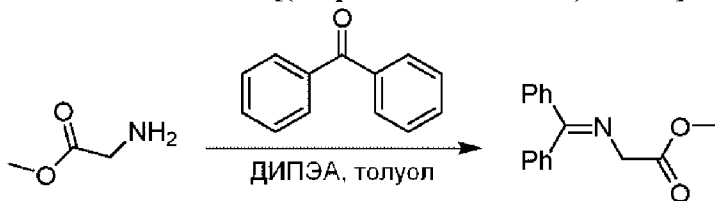
[00176] В 25 мл круглодонную колбу добавляют метансульфонат 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензила (50 мг, 0,087 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФ (2 мл). За этим следует добавление NaH (11 мг, 0,46 ммоль, 5,30 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют. Остаток очищают преп-ТСХ. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает:

[00177] Первый изомер: (2,7 мг, 6,5%). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M-H]: 480,05. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,15-6,94 (м, 3H), 6,81 (дд, J=12,0, 8,4 Гц, 1H), 5,37 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,70 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,13 (д, J=14,6 Гц, 1H), 3,92 (д, J=9,3 Гц, 4H), 3,79 (с, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,9 Гц, 3H).

[00178] Второй изомер: (9,1 мг, 21,8%). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M+H]: 482,10. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,24 (д, J=3,9 Гц, 2H), 7,06 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 5,29 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,83-4,69 (м, 2H), 4,03 (с, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,44 (дд, J=7,0, 1,2 Гц, 3H).

Пример 7 и 8: Синтез 5-((1S,2S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он

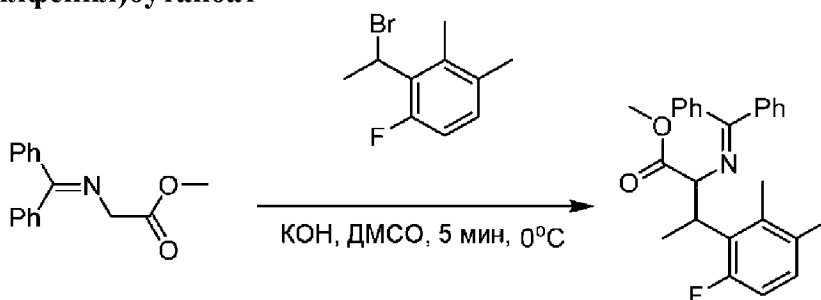
Стадия 1. метил-2-[(дифенилметилен)амино]ацетат



[00179] К перемешиваемой смеси гидрохлорида метил-2-аминоацетата (12,6 г, 100,358 ммоль, 1 экв.) в толуоле добавляют бензофенон (36,58 г, 200,716 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 120°C. К вышеуказанной смеси добавляют ДИПЭА (25,94 г, 200,716 ммоль, 2 экв.) по каплям в течение более 3 ч при 120°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 3 ч при 120°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной

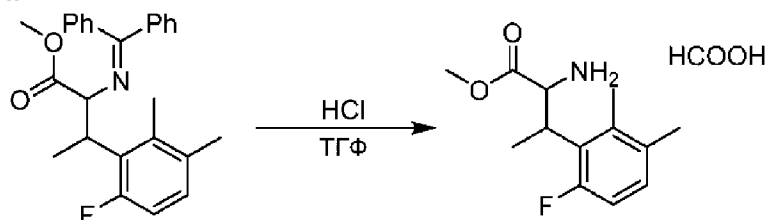
хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[(дифенилметилен)амино]ацетата (8 г, 31,47%).

Стадия 2. метил-2-((дифенилметилен)амино)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



[00180] К перемешиваемой смеси метил-2-[(дифенилметилен)амино]ацетата (8 г, 31,583 ммоль, 1 экв.) в ДМСО добавляют КОН (5,32 г, 94,821 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение 5 мин при 25°C. К вышеуказанной смеси добавляют 2-(1-бромэтил)-1-фтор-3,4-диметилбензол (7,30 г, 31,587 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 25°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 7 с HCl (2M). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

Стадия 3. метил-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат, муравьиная кислота



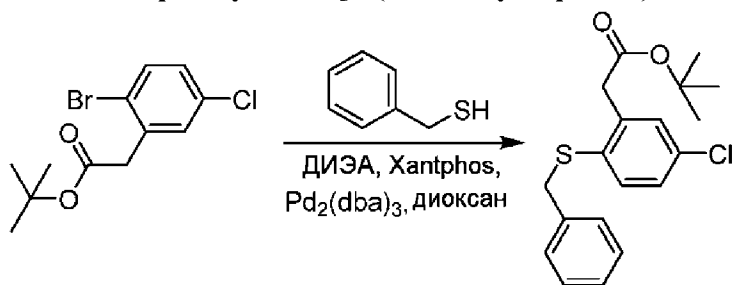
[00181] К перемешиваемой смеси метил-2-[(дифенилметилен)амино]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (8 г, 19,827 ммоль, 1 экв.) в ТГФ добавляют хлороводород (5 мл, 137,137 ммоль, 6,92 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь подщелачивают до pH 7 с NaOH(1N). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает муравьиную кислоту; метил-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (2,5 г, 44,19%).

Стадия 4. трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетат



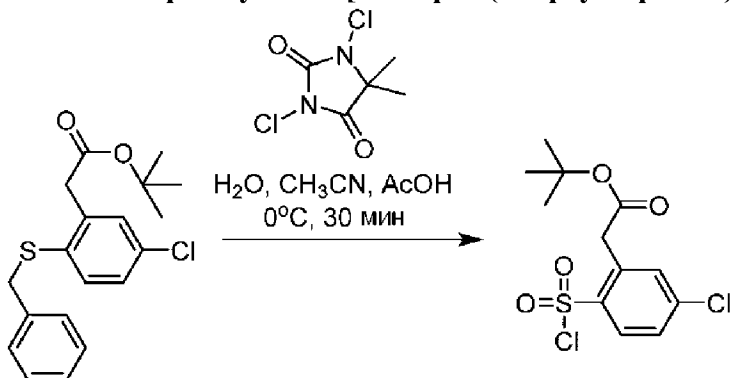
[00182] В 250 мл круглодонную колбу добавляют (2-бром-5-хлорфенил)уксусную кислоту (5 г, 20,041 ммоль, 1,00 экв.) и *t*-BuOH (50 мл) при комнатной температуре. К смеси добавляют $(\text{Coc})_2\text{O}$ (25 г, 114,6 ммоль, 5,72 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 90°C . Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (5 г, 81,64%).

Стадия 5. трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетат



[00183] В 40 мл пробирку добавляют трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетат (2 г, 6,545 ммоль, 1,00 экв.) и диоксан (6 мл, 82,636 ммоль), ДИЭА (2,54 г, 19,635 ммоль, 3 экв.), бензилмеркаптан (0,98 г, 7,854 ммоль, 1,2 экв.), XantPhos (378,68 мг, 0,655 ммоль, 0,1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (299,65 мг, 0,327 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100°C под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата (1,5 г, 65,7%).

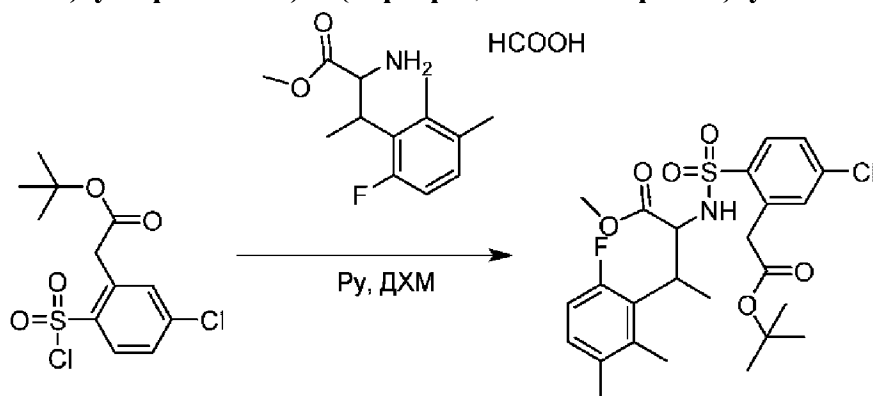
Стадия 6. трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат



[00184] В 50 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-[2-

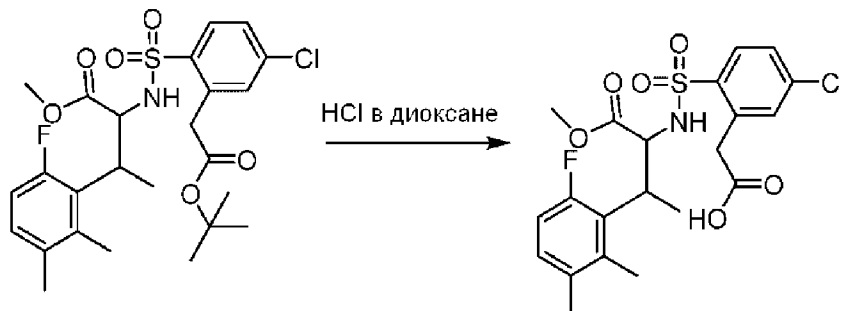
(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетат (5,5 г, 15,850 ммоль, 1,00 экв.), МЕСН (30 мл, 76,099 ммоль), CH_3COOH (3,6 мл, 21,093 ммоль), H_2O (1,8 мл, 21,093 ммоль). К вышеуказанной смеси добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (6,25 г, 31,700 ммоль, 2 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0°C . Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетата (3,65 г, 70,8%).

Стадия 7. метил-2-((2-(2-(трет-бутоксипропилокси)этил)-4-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



[00185] К перемешиваемой смеси метил-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (2 г, 8,358 ммоль, 1 экв.) в пиридине добавляют трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (3,67 г, 11,283 ммоль, 1,35 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение 60 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-2-((2-(2-(трет-бутоксипропилокси)этил)-4-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (4,2 г, 95,1%).

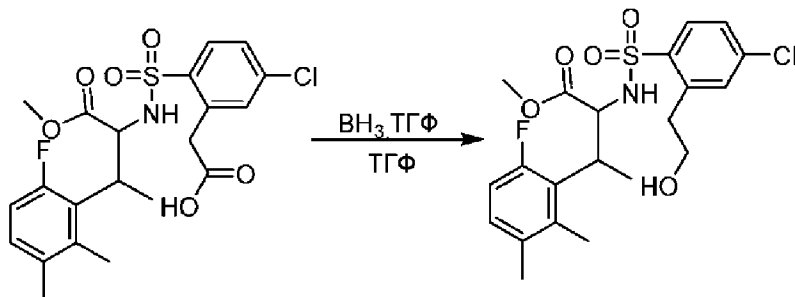
Стадия 8. 2-(5-хлор-2-(N-(3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамидо)фенил)уксусная кислота



[00186] К перемешиваемой смеси метил-2-((2-(2-(трет-бутоксипропилокси)этил)-4-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (4,3 г, 8,143 ммоль, 1 экв.) добавляют HCl 4N в 1,4-диоксане (40 мл, 819,919 ммоль, 100,69 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 45°C в атмосфере

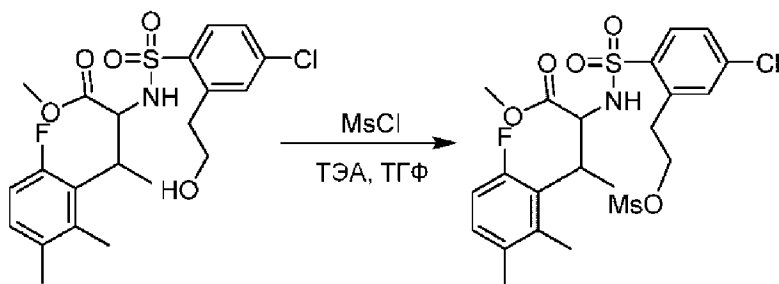
воздуха. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-(5-хлор-2-(N-(3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамойл)фенил)уксусную кислоту (2,4 г, 62,5%).

Стадия 9. 2-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



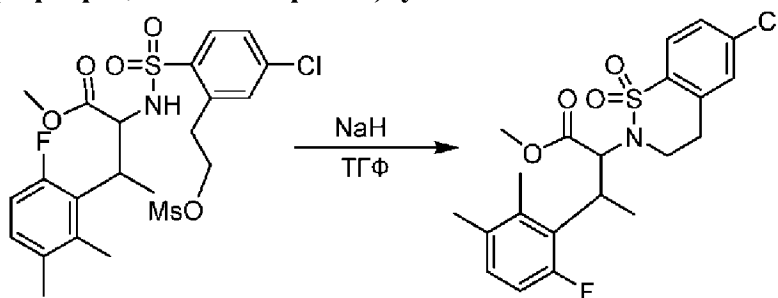
[00187] К перемешиваемой смеси $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$ (2,92 мл, 2,924 ммоль, 1,2 экв.) добавляют 2-(5-хлор-2-(N-(3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамойл)фенил)уксусную кислоту (1,15 г, 2,437 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) по каплям при комнатной температуре под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением MeOH (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-2-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (770 мг, 63,5%).

Стадия 10. метил-2-((4-хлор-2-(2-(метилсульфонил)окси)этил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



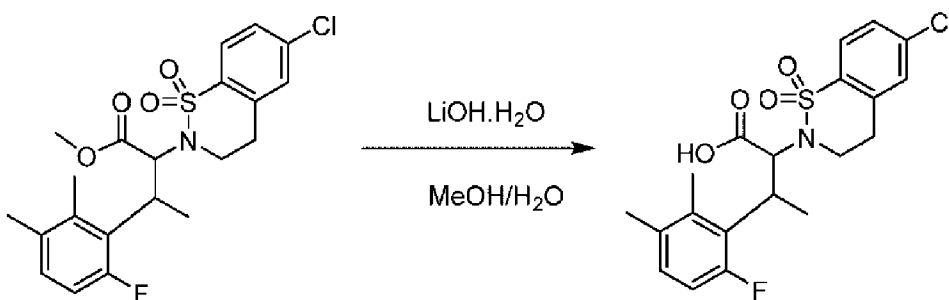
[00188] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-[4-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (770 мг, 1,681 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (4 мл). К вышеуказанной смеси добавляют 2М MsCl в ДХМ (1,68 мл, 3,844 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x25 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-((4-хлор-2-(2-(метилсульфонил)окси)этил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (745 мг, 82,66%).

Стадия 11. метил-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



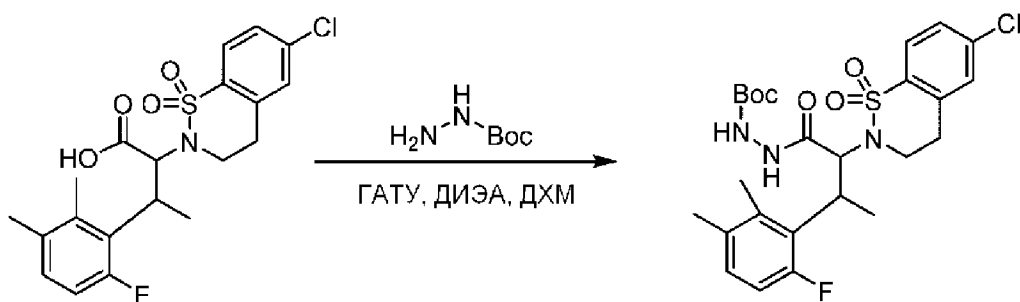
[00189] В 100 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют метил-2-((4-хлор-2-(2-((метилсульфонил)окси)этил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (740 мг, 1,381 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (7,73 мл, 107,202 ммоль, 77,65 экв.). К вышеуказанной смеси добавляют гидрид натрия (83 мг, 3,459 ммоль, 2,51 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (600 мг, 98,79%).

Стадия 12. 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановая кислота



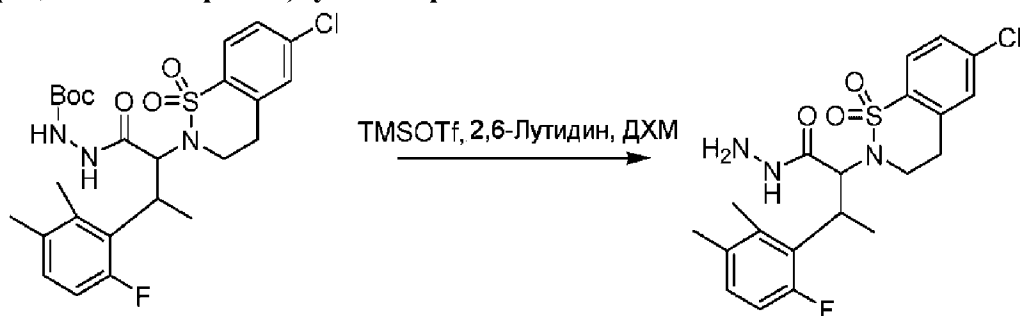
[00190] К перемешиваемой смеси метил-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (600 мг, 1,364 ммоль, 1 экв.) и MeOH (5 мл, 123,495 ммоль, 90,55 экв.) в воде добавляют гидроксид лития (181,22 мг, 4,320 ммоль, 5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при 60°C. Смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Смесь подкисляют до pH 6 с HCl (2M). Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (404 мг, 69,6%).

Стадия 13. трет-бутил-2-(2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат



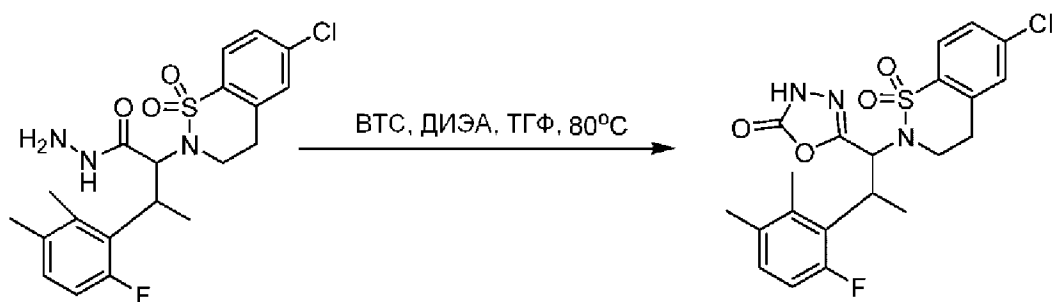
[00191] К перемешиваемой смеси 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты (460 мг, 1,080 ммоль, 1 экв.) и ГАТУ (616,01 мг, 1,620 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ добавляют трет-бутоксикарбогидразид (214,12 мг, 1,620 ммоль, 1,5 экв.) порциями при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют ДИЭА (564,38 мкл, 3,240 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0°С. Полученную смесь перемешивают в течение еще 20 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает трет-бутил-2-(2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат (583 мг, 99,9%).

Стадия 14. 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2] тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид



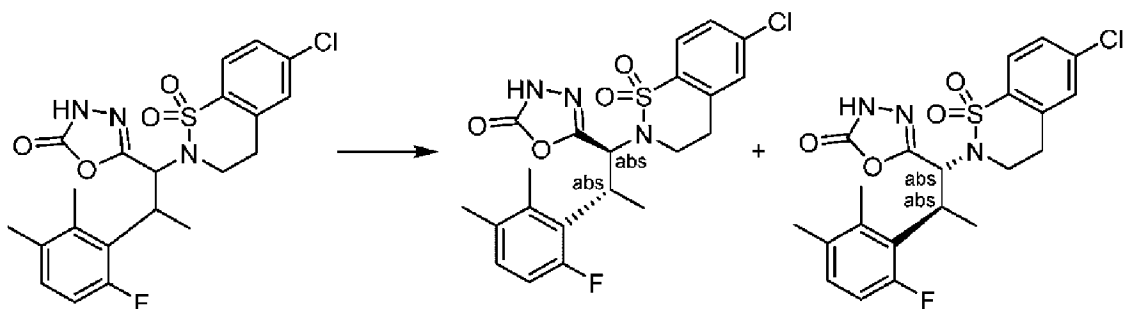
[00192] В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-(2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат (550 мг, 1,018 ммоль, 1 экв.) и 2,6-лутидин (2372,33 мкл, 20,360 ммоль, 20 экв.). К вышеуказанной смеси добавляют TMSOTf (3621,65 мг, 16,288 ммоль, 16 экв.) при 0°С. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид (430 мг, 95,97%).

Стадия 15. 5-(1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2] тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00193] В 20 мл пробирку добавляют 2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид (430 мг, 0,341 ммоль, 1 экв.), ДИЭА (392,96 мкл, 2,255 ммоль, 2,5 экв.) и дитрихлорметилкарбонат (133,90 мг, 0,451 ммоль, 0,5 экв.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-(1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (375 мг, 89,19%).

Стадия 16. 5-((1S,2S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он



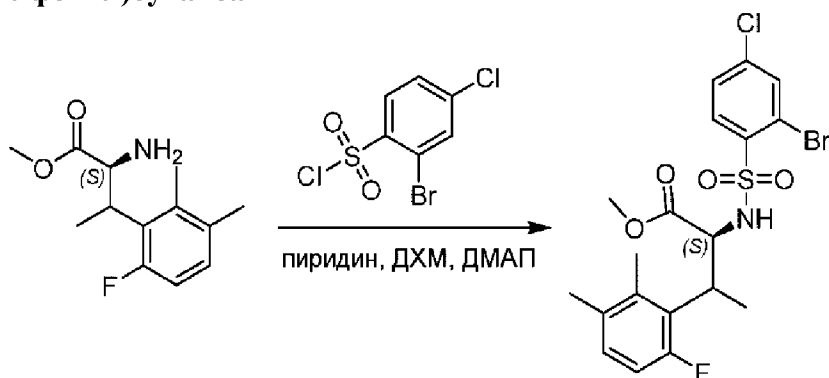
[00194] Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 2 основных продукта:

[00195] Первый изомер: (21,6 мг, 4,29%). ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [М-Н]: 464,00. Н-ЯМР (CD₃OD, ч/млн): ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,44-7,36 (м, 2Н), 7,02-6,97 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1Н), 6,77-6,70 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1Н), 5,53-5,48 (дд, J=11,7, 1,5 Гц, 1Н), 4,09-3,80 (м, 3Н), 3,21-2,94 (м, 2Н), 2,30 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н), 1,43-1,40 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 3Н).

[00196] Второй изомер: (28,7 мг, 17,94%). ЖХ-МС m/z: 464(M-1). ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,33 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1Н), 6,72 (дд, J=12,0, 8,4 Гц, 1Н), 5,45 (д, J=11,3 Гц, 1Н), 3,91 (дкв, J=13,6, 6,9 Гц, 1Н), 3,71 (дт, J=14,0, 7,2 Гц, 1Н), 3,60-3,45 (м, 1Н), 2,92-2,64 (м, 2Н), 2,39-2,15 (м, 6Н), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 3Н).

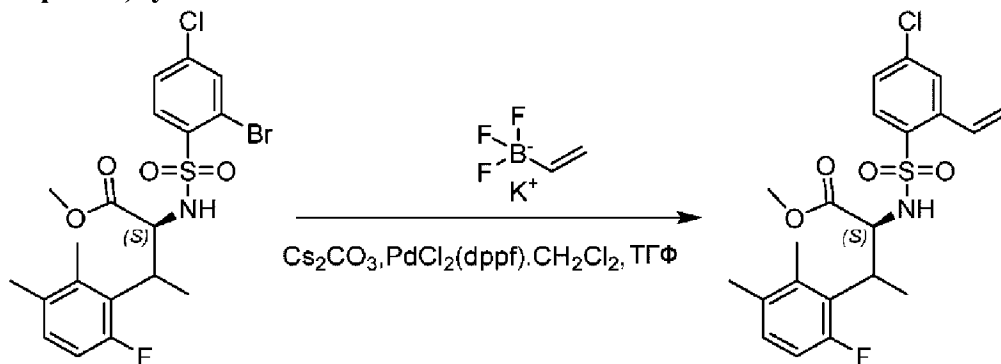
Пример 9 и 10: 5-((1S,2S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[ф][1,2]тиазепин-2(3Н)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он и 5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[ф][1,2]тиазепин-2(3Н)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он

Стадия 1. метил-(2S)-2-(2-бром-4-хлорбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



[00197] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (1 г, 4,179 ммоль, 1,00 экв.), ДМАП (51,05 мг, 0,418 ммоль, 0,1 экв.), пиридин (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют 2-бром-4-хлорбензолсульфонилхлорид (1,82 г, 6,269 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-(2-бром-4-хлорбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (1,75 г, 84,98%).

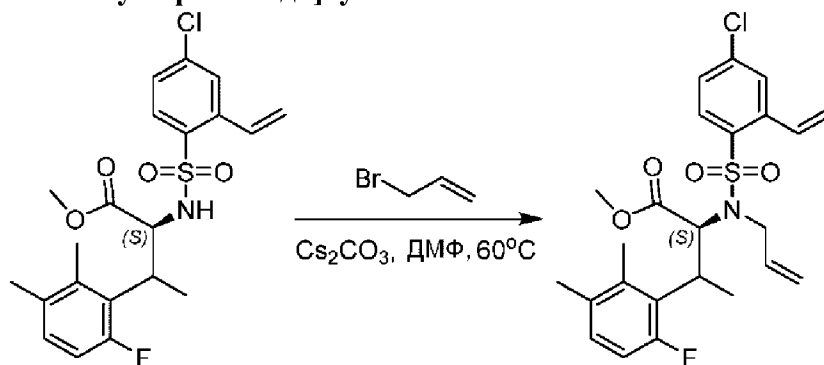
Стадия 2. метил-(2S)-2-(4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



[00198] В 20 мл герметично закрытую пробирку добавляют метил-(2S)-2-(2-бром-4-хлорбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (1 г, 2,029 ммоль, 1 экв.), этилтрифторборгидрид калия (299,01 мг, 2,232 ммоль, 1,1 экв.), Cs₂CO₃ (1,98 г, 6,087 ммоль, 3 экв.), ТГФ (5 мл), H₂O (5 мл) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (142,44 мг, 0,203 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 90°C под атмосферой азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-(4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-

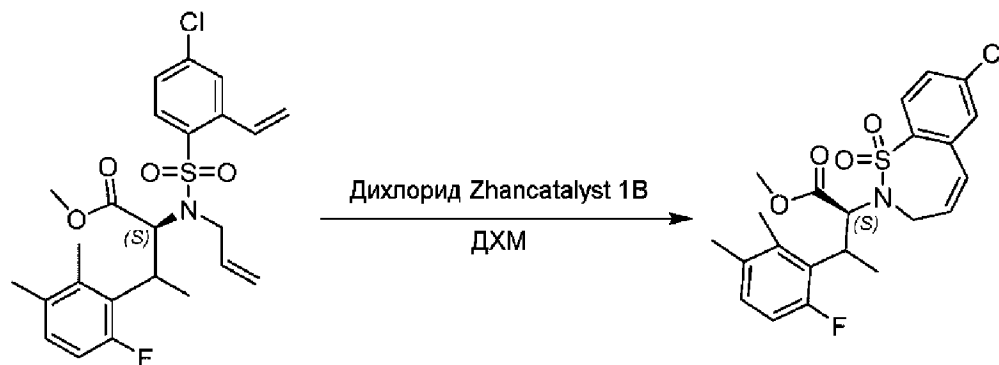
диметилфенил)бутаноата (780 мг, 87,4%).

Стадия 3. (2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-2-[N-(проп-2-ен-1-ил)4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо]бутаноат



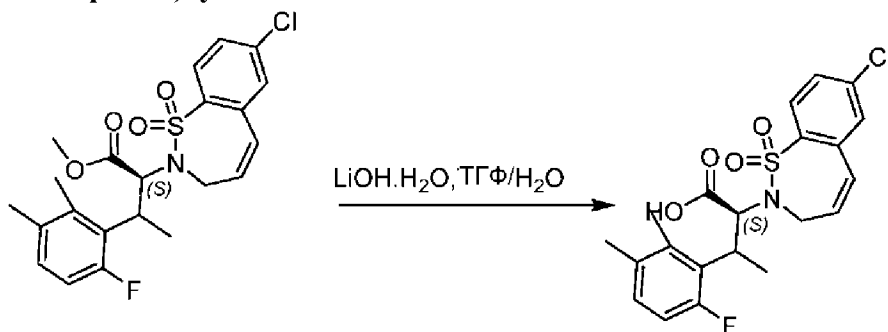
[00199] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-(4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо)-3-(6-фтор- 2,3-диметилфенил)бутаноат (1,5 г, 3,410 ммоль, 1 экв.), аллилбромид (412,49 мг, 3,410 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (3,33 г, 10,230 ммоль, 3 экв.) и ДМФ (15 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 60°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-2-[N-(проп-2-ен-1-ил)4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо]бутаноата (1,4 г, 85,54%).

Стадия 4. метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



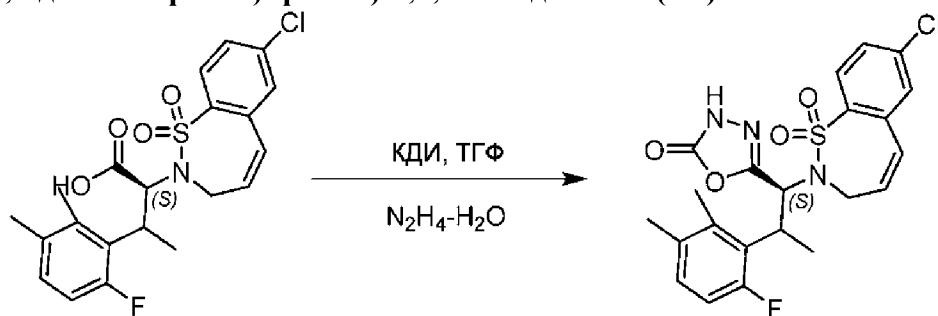
[00200] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-2-[N-(проп-2-ен-1-ил)4-хлор-2-этинилбензолсульфонамидо]бутаноат (1,68 г, 3,500 ммоль, 1 экв.), дихлорид дигидрида [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидзолидин-2-илиден]({[5-(диметилсульфамоил)-2-изопропоксифенил]метилен})рутения (128,41 мг, 0,175 ммоль, 0,05 экв.) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (1,36 г, 86,0%).

Стадия 5. (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановая кислота



[00201] В 20 мл пробирку добавляют метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (300 мг, 0,664 ммоль, 1 экв.), LiOH·H₂O (278,56 мг, 6,639 ммоль, 3 экв.), ТГФ (9 мл) и H₂O (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (315 мг, 32,51%).

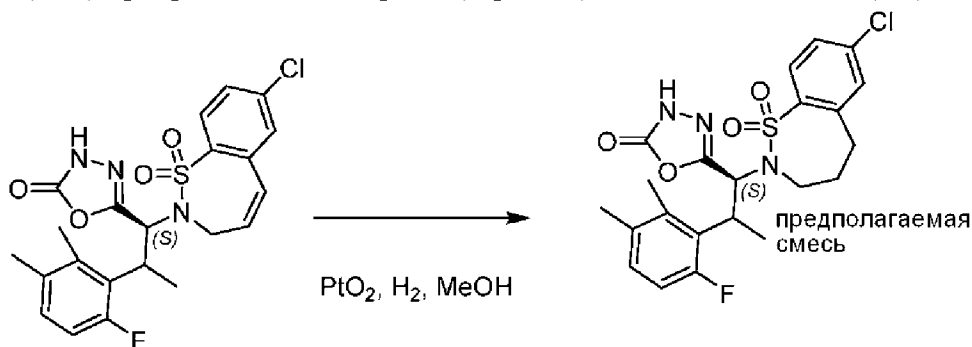
Стадия 6. 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00202] В 10 мл пробирку добавляют (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (380 мг, 0,868 ммоль, 1 экв.), КДИ (365,84 мг, 2,257 ммоль, 2,6 экв.) и ТГФ (7,6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К вышеуказанной смеси добавляют гидрат гидразина (130,32 мг, 2,604 ммоль, 3 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. В 25 мл круглодонную колбу добавляют указанный выше неочищенный продукт и КДИ (365,84 мг, 2,257 ммоль, 2,6 экв.) в диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 0,5 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-

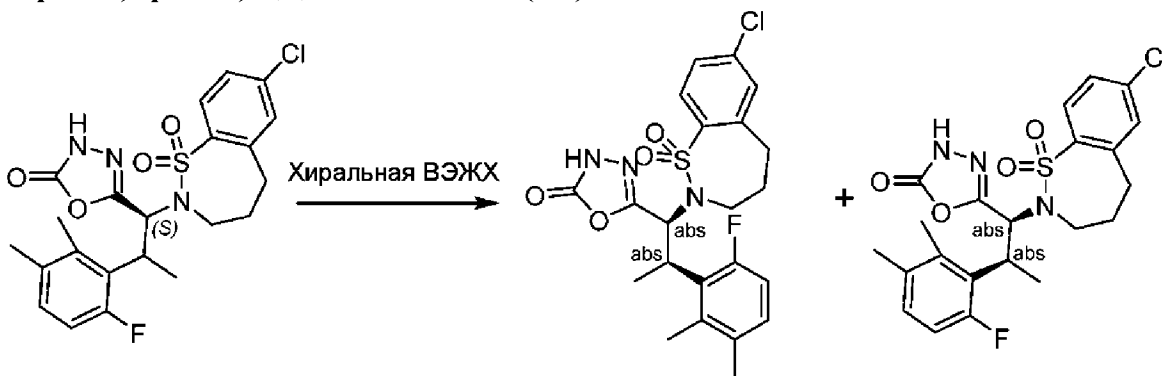
оксадиазол-2(3H)-он (340 мг, 82%).

Стадия 7. 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00203] К перемешиваемому раствору/смеси в 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-оне (280 мг, 0,586 ммоль, 1 экв.) и MeOH (25 мл) добавляют PtO₂ (200 мг, 0,881 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре под атмосферой водорода. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре под атмосферой водорода. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (2×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (34 мг, 11,9%).

Стадия 8. 5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00204] Чистое соединение 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (95 мг) очищают хиральной хроматографией. Это дает:

[00205] Первый изомер (40,7 мг).

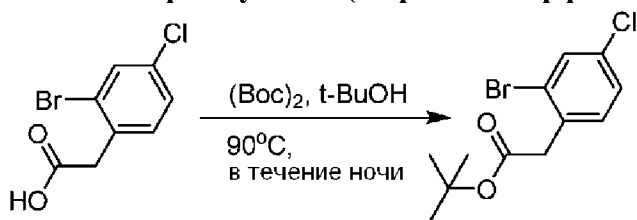
ЖХ-МС: (ЭР, m/z): [M-H] +=478,00. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,32 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,31 (м, 2H), 6,94 (дд, J=8,3, 5,8 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,21 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=11,5, 6,8 Гц, 1H), 3,50 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,02 (д, J=10,6 Гц, 1H),

2,95 (с, 1H), 2,22 (д, $J=15,8$ Гц, 6H), 1,52-1,07 (м, 5H).

[00206] Второй изомер (5,9 мг). ЖХ-МС (ЭР, m/z): $[M-H]^+=478,05$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,32 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,20 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,82 (с, 1H), 3,53 (д, $J=16,6$ Гц, 2H), 2,98 (дд, $J=20,6, 7,5$ Гц, 2H), 2,21 (д, $J=15,8$ Гц, 6H), 1,55-1,08 (м, 5H).

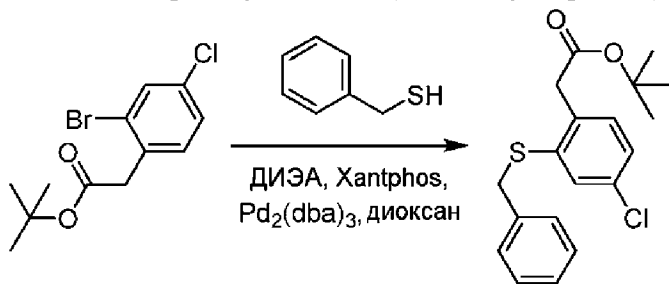
Пример 11 и 12: Синтез 5-((1S,2S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она и 5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

Стадия 1. трет-бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетат



[00207] В 250 мл круглодонную колбу добавляют (2-бром-4-хлорфенил)уксусную кислоту (5 г, 20,041 ммоль, 1 экв.) и t-BuOH (50 мл, 526,152 ммоль) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют $(COC)_2O$ (20 г, 91,638 ммоль) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение еще в течение ночи при 90°C. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетата (6,7 г, 98,46%).

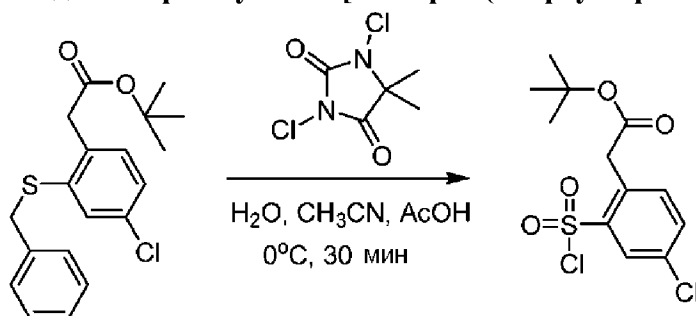
Стадия 2. трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-4-хлорфенил]ацетат



[00208] В 250 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетат (6 г, 19,634 ммоль, 1 экв.) и диоксан (50 мл, 590,198 ммоль) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют ДИЭА (10,26 мл, 58,902 ммоль, 3 экв.), Xantphos (1,14 г, 1,963 ммоль, 0,1 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (898,95 мг, 0,982 ммоль, 0,05 экв.), бензилмеркаптан (2,77 мл, 23,561 ммоль, 1,2 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение еще 3 ч при 100°C под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x500 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при

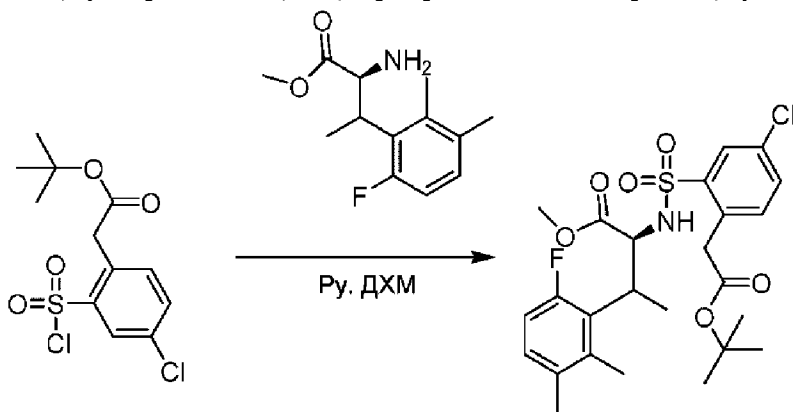
пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-4-хлорфенил]ацетата (7,3 г, 95,91%).

Стадия 3. трет-бутил-2-[4-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат



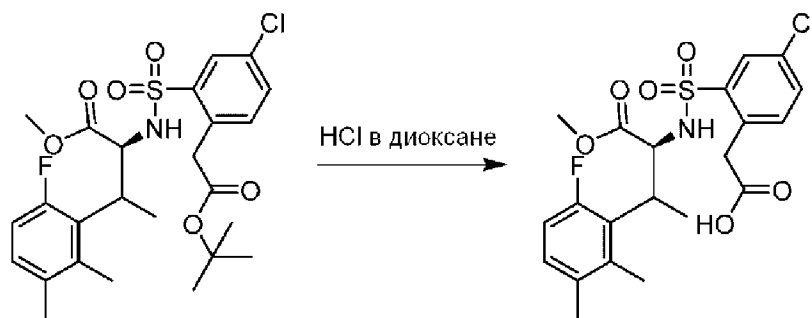
[00209] В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-4-хлорфенил]ацетат (3 г, 8,599 ммоль, 1 экв.) и CH_3CN (20 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют H_2O (2 мл), AcOH (3 мл) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (3,39 г, 17,198 ммоль, 2 экв.) порциями при 0°C под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0°C . Реакцию гасят добавлением воды при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x100 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[4-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетата (2,24 г, 80,1%).

Стадия 4. метил-(2S)-2-((2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



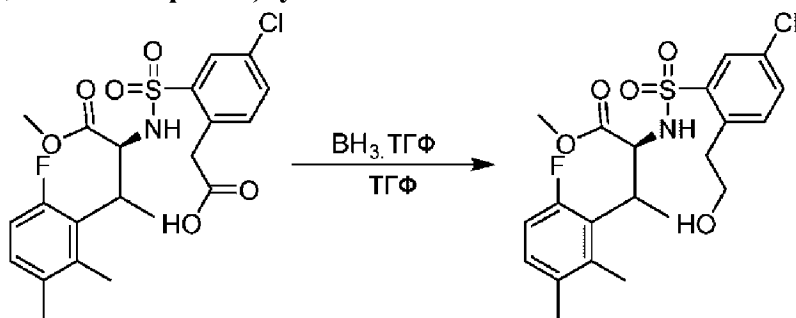
[00210] В 50 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (1,4 г, 5,851 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют пиридин (1,39 мл, 17,553 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил-2-[4-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (2,28 г, 7,021 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-((2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-5-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (2,64 г, 85,46%).

Стадия 5. 2-(4-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)уксусная кислота



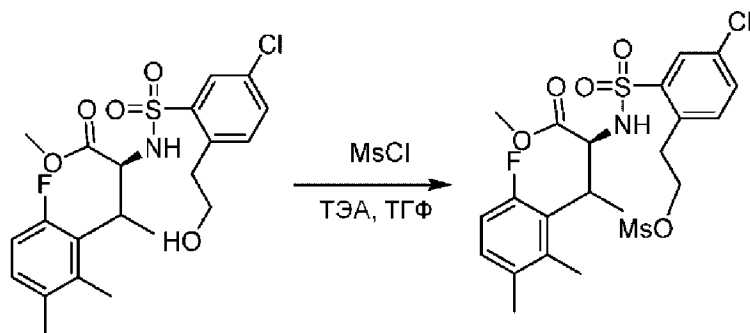
[00211] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-{2-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-5-хлорбензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (2,64 г, 5,000 ммоль, 1 экв.) и HCl 4N в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(4-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)уксусной кислоты (2,25 г, 95,36%).

Стадия 6. метил-(2S)-2-[5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



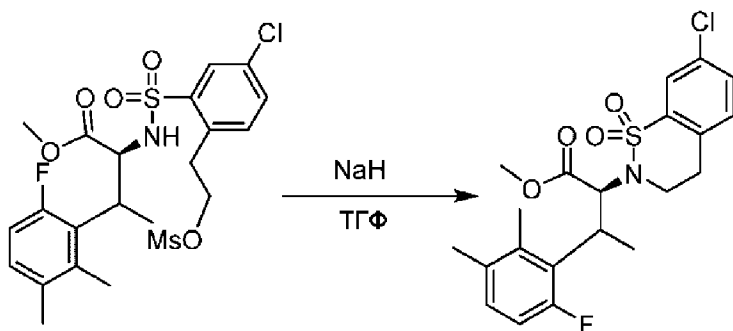
[00212] К перемешиваемому раствору $\text{NH}_3 \cdot \text{ТГФ}$ (10,17 мл, 10,172 ммоль, 2 экв.) добавляют 2-(4-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)уксусную кислоту (2,4 г, 5,086 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям в течение более 10 мин при комнатной температуре под атмосферой азота. Реакцию гасят MeOH при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-(2S)-2-[5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (1,18 г, 50,67%).

Стадия 7. метил-(2S)-2-((5-хлор-2-(2-((метилсульфонил)окси)этил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



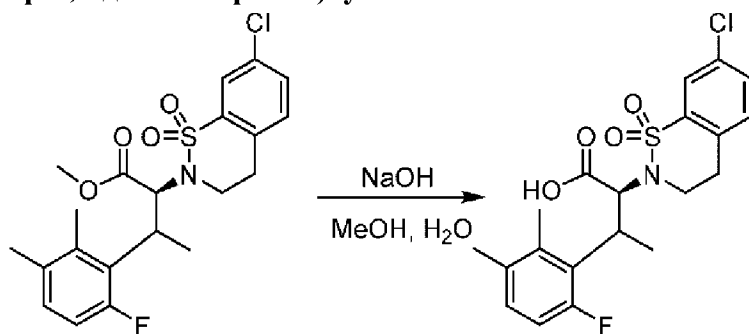
[00213] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-[5-хлор-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (1,18 г, 2,577 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют ТЭА (2,15 мл, 15,462 ммоль, 6 экв.) и метансульфонилхлорид (2,58 мл, 5,154 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при 0°C. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (2x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x60 мл), сушат над безводным MgSO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-{5-хлор-2-[2-(метансульфонилокси)этил]бензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (870 мг, 63%).

Стадия 8. метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат



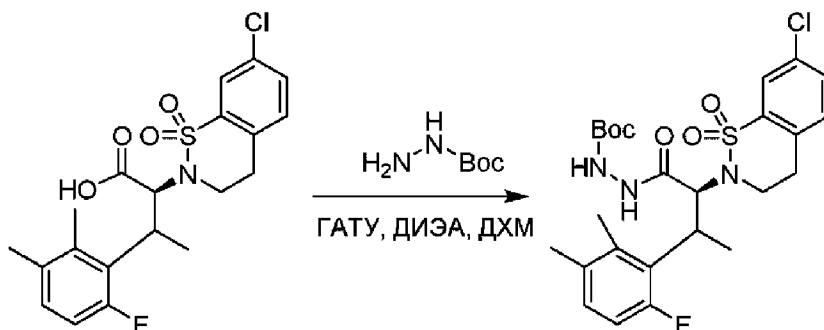
[00214] В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-{5-хлор-2-[2-(метансульфонилокси)этил]бензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (870 мг, 1,623 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют NaH (58,42 мг, 2,434 ммоль, 1,5 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x60 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (560 мг, 78,4%).

Стадия 9. (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановая кислота



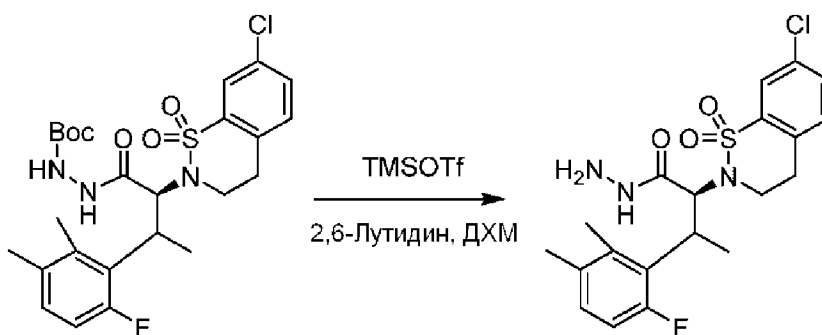
[00215] К перемешиваемой смеси метил-(2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (550 мг, 1,250 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл, 24,699 ммоль) добавляют NaOH (100,01 мг, 2,500 ммоль, 2 экв.) и H₂O (2 мл, 11,102 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60°C под. Смесь подкисляют до pH 6 с HCl (2M). Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (510 мг, 95,78%).

Стадия 10. трет-бутил-2-((2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат



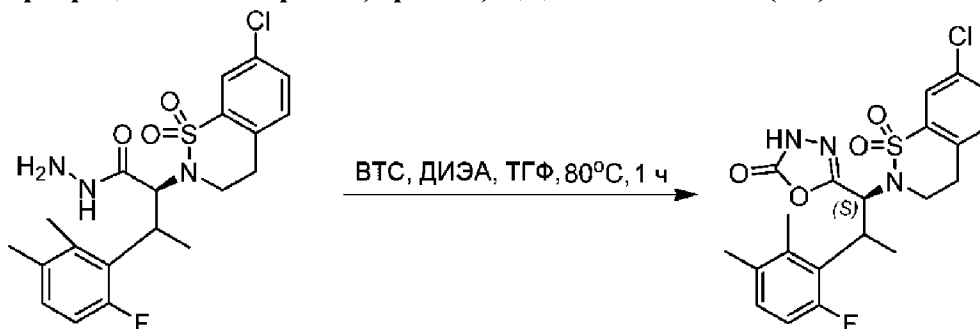
[00216] В 50 мл круглодонную колбу добавляют (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (500 мг, 1,174 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (5 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют ГАТУ (669,58 мг, 1,761 ммоль, 1,5 экв.), ДИЭА (613,48 мкл, 3,522 ммоль, 3 экв.) и трет-бутоксикарбогидразид (232,74 мг, 1,761 ммоль, 1,5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-((2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилата (520 мг, 82,0%).

Стадия 11. (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид



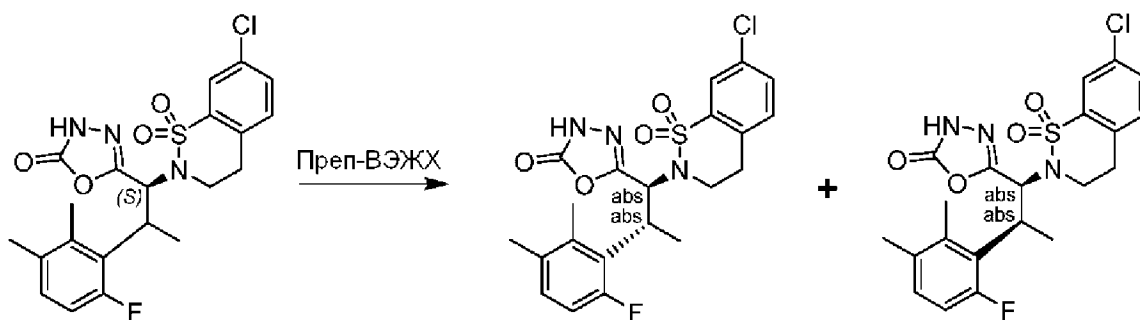
[00217] В 50 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-((2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат (520 мг, 0,963 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют 2,6-Лутидин (2063,55 мг, 19,260 ммоль, 20 экв.). К смеси добавляют триметилсилилтрифлат (3423,98 мг, 15,408 ммоль, 16 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид (290 мг, 68,5%).

Стадия 12. 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00218] К перемешиваемой смеси (2S)-2-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразида (280 мг, 0,636 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляют ДИЭА (277,16 мкл, 1,590 ммоль, 2,5 экв.) и Трифосген (94,43 мг, 0,318 ммоль, 0,5 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (270 мг, 91,05%).

Стадия 13. 5-((1S,2S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он и 5-((1S,2R)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



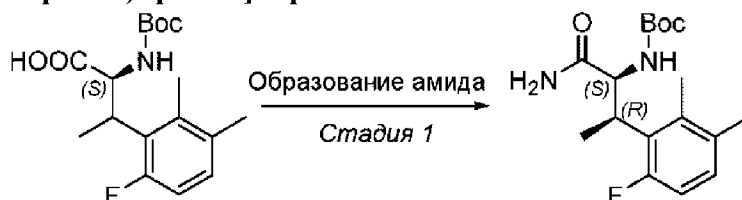
[00219] Неочищенный продукт (270 мг) очищают преп-ВЭЖХ с получением:

[00220] Первого изомера: (39,7 мг, 14,56%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): М-Н= 464,05. ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,51 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=11,9, 8,3 Гц, 1Н), 5,46 (д, J=11,3 Гц, 1Н), 3,90 (дкв, J=13,1, 6,7 Гц, 1Н), 3,69 (дт, J=14,0, 7,2 Гц, 1Н), 3,52 (ддд, J=13,4, 7,6, 5,8 Гц, 1Н), 2,88 (дт, J=16,8, 6,5 Гц, 1Н), 2,82-2,66 (м, 1Н), 2,29 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,40-1,19 (м, 3Н).

[00221] Второго изомера: (32,4 мг, 12,01%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): М-Н= 464,05. ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,74 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,51 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1Н), 6,74 (дд, J=12,0, 8,4 Гц, 1Н), 5,52 (дд, J=11,7, 1,7 Гц, 1Н), 4,18-3,75 (м, 3Н), 3,23-2,87 (м, 2), 2,31 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 1,42 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 3Н).

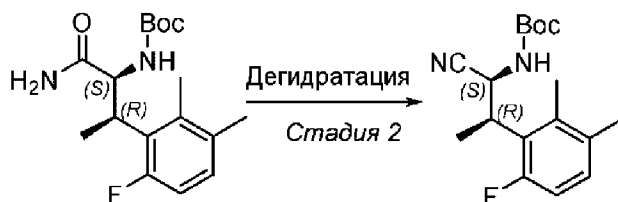
Пример 13: 1,1-диоксид 6-хлор-2-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]тиазина

Стадия 1. *трет*-бутил-N-[(1S,2R)-1-карбамоил-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамат



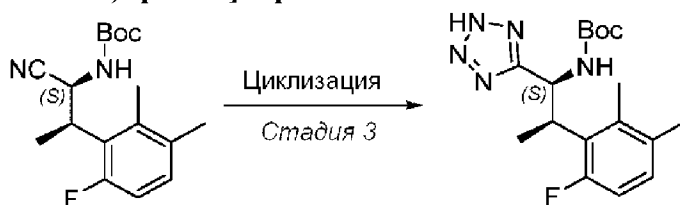
[00222] Раствор (2S)-2-{{(*трет*-бутокси)карбонил}амино}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты (1,0 г, 3,073 ммоль, 1,0 экв.), триэтиламина (471 мкл, 3,379 ммоль, 1,1 экв.) и этилхлорформиат (323 мкл, 3,378 ммоль, 1,099 экв.) в ТГФ (50 мл) охлаждают до -10°C. Через 1 ч, по каплям добавляют раствор аммиака (25% в H₂O, 25 мл) и реакцию продолжают в течение ночи. Растворители удаляют *in vacuo* и остаток берут в EtOAc. Органический слой промывают 1М Na₂HPO₄, водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха. Остаток очищают FCC с получением *трет*-бутил-N-[(1S,2R)-1-карбамоил-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамата в виде единственного диастереоизомера (550 мг, 1,695 ммоль, выход 52%). ЖХ-МС: m/z=325,0 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 7,02-6,91 (м, 3Н), 6,80 (дд, J=11,6, 8,3 Гц, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 4,32 (т, J=9,9 Гц, 1Н), 3,42 (т, J=8,5 Гц, 1Н), 2,18 (с, 6Н), 1,40 (с, 9Н), 1,22-1,14 (м, 3Н).

Стадия 2. *трет*-бутил-N-[(1S,2R)-1-циано-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамат



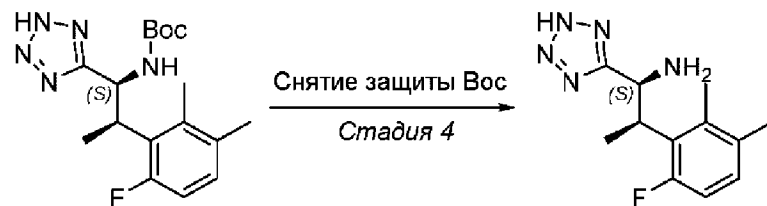
[00223] Трифторуксусный ангидрид (354 мкл, 2,547 ммоль, 1,502 экв.) добавляют по каплям при 0°C к раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-карбамоил-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамата (550 мг, 1,695 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (16,5 мл). Реакцию продолжают при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают FCC с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-циано-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамата (400 мг, 1,306 ммоль, выход 76%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 7,94 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, *J*=8,4, 5,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, *J*=12,0, 8,4 Гц, 1H), 4,78 (т, *J*=10,1 Гц, 1H), 3,63 (дд, *J*=11,7, 7,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,21 (д, *J*=6,9 Гц, 3H).

Стадия 3. *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]карбамат



[00224] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-циано-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]карбамата (400 мг, 1,306 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (20,0 мл) добавляют азид натрия (127 мг, 1,954 ммоль, 4 экв.), затем NH₄Cl (279 мг, 5,216 ммоль, 4 экв.). Реакцию проводят при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждают, разбавляют EtOAc и дважды промывают водой, 10% раствором NaH₂PO₄, насыщенным раствором соли, сушат, фильтруют и концентрируют с получением *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]карбамата (360 мг, 1,03 ммоль, выход 75%). ЖХ-МС: *m/z* = 349,95 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 7,79 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,4, 5,8 Гц, 1H), 6,75 (дд, *J*=11,8, 8,4 Гц, 1H), 5,41 (т, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,82 (кв, *J*=8,1, 6,6 Гц, 1H), 2,09 (д, *J*=5,5 Гц, 6H), 1,36 (д, *J*=9,2 Гц, 12H).

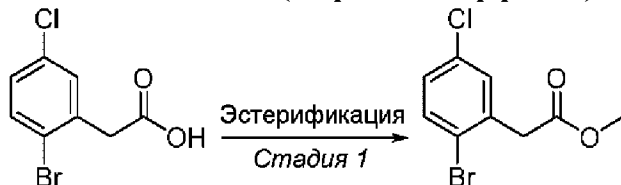
Стадия 4. (1*S*,2*R*)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропан-1-амин



[00225] Смесь *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]карбамата (360 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) и 4М HCl в диоксане (5,152 мл, 20,608 ммоль, 20 экв.) перемешивают при КТ в течение 2 ч до полного превращения.

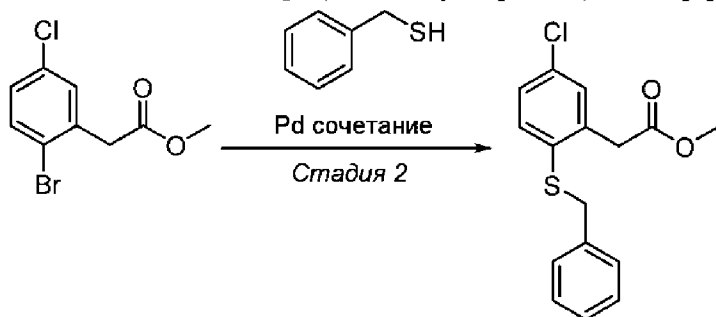
Растворители удаляют *в вакууме*, затем остаток дважды совместно выпаривают с толуолом и сушат под высоким вакуумом с получением (1*S*,2*R*)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2*H*-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропан-1-амин в виде гидрохлорида (290 мг, 1,02 ммоль, выход 100%). ЖХ-МС: $m/z=349,95$ [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) 9,16 (с, 3H), 6,97 (дд, $J=8,4, 5,9$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=11,8, 8,4$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J=18,4$ Гц, 1H), 2,05 (д, $J=10,5$ Гц, 6H), 1,55-1,42 (м, 3H).

Стадия 5. Метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетат



[00226] К охлажденному раствору 2-бром-5-хлорфенилуксусной кислоты (2,0 г, 8,016 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) по каплям добавляют тионилхлорид (2,339 мл, 32,069 ммоль, 4,0 экв.). Смесь оставляют нагреваться до КТ и перемешивают в течение 2 ч. После завершения реакции, летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в насыщ. NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата в виде бесцветной жидкости (2,11 г, выход 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,49 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

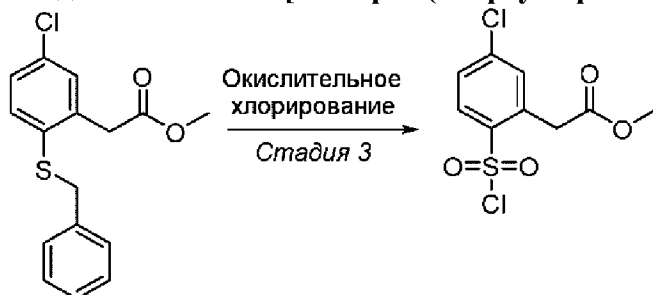
Стадия 6. Метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетат



[00227] К раствору метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (1,91 г, 7,248 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (19 мл) добавляют ДИПЭА (2,525 мл, 14,497 ммоль, 2,0 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) [Pd₂(dba)₃] (332 мг, 0,363 ммоль, 0,05 экв.) и Xantphos (294 мг, 0,508 ммоль, 0,07 экв.). Смесь тщательно дегазируют и продувают аргоном при постоянном перемешивании в течение 15 мин. Затем, реакционный сосуд погружают в предварительно нагретую до 110°C масляную баню и добавляют бензилмеркаптан (0,817 мл, 6,96 ммоль, 0,96 экв.) через шприц. Реакционный сосуд герметично закрывают и реакцию продолжают в течение 20 ч. После завершения, смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток повторно растворяют в EtOAc и фильтруют через слой силикагеля. Фильтрат концентрируют и очищают FCC с получением метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-

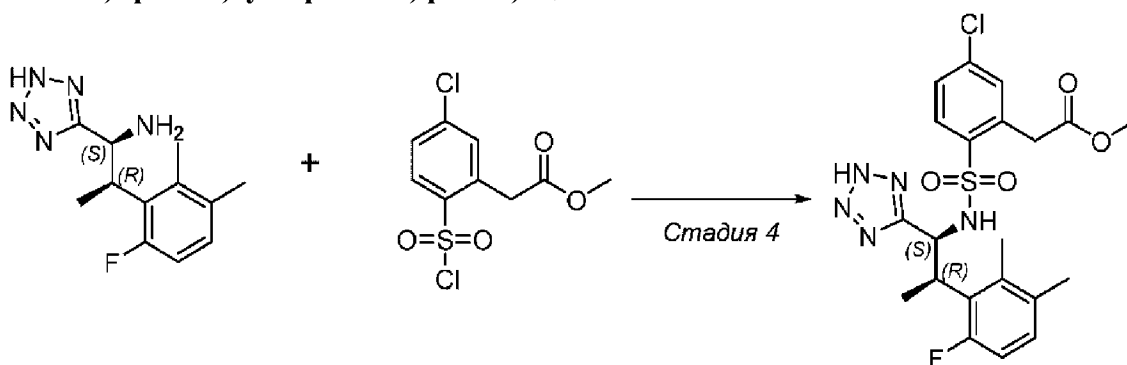
хлорфенил]ацетата (2,18 г, 7,106 ммоль, выход 98%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 6H), 4,16 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).

Стадия 7. Метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат



[00228] К охлажденному раствору метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата (530 мг, 1,728 ммоль, 1,0 экв.) в ледяной уксусной кислоте (7,95 мл) и воде (1,6 мл) порциями добавляют N-хлорсукцинимид (923 мг, 6,912 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин, охлаждающую баню удаляют, и реакцию продолжают при КТ в течение 30 мин. После завершения, реакционную смесь разбавляют Et₂O и промывают водой шесть раз. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают FCC с получением метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетата (488 мг, 1,724 ммоль, выход 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

Стадия 8. метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетат

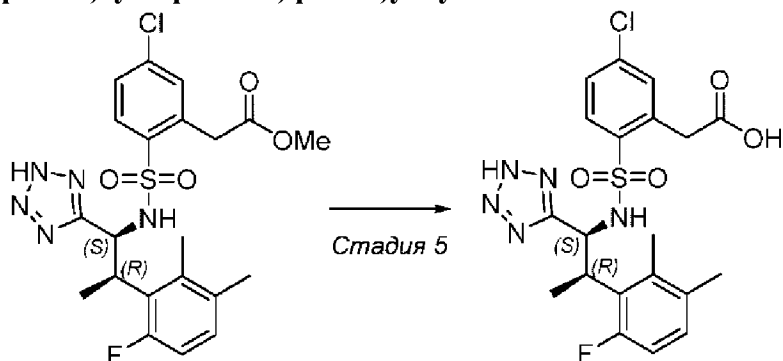


[00229] К раствору (1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропан-1-амина (493 мг, 1,725 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (5 мл) добавляют по каплям метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (0,488 г, 1,724 ммоль, 1,0 экв.) в виде раствора в ДХМ (5 мл) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Пиридин удаляют при пониженном давлении и твердый остаток очищают FCC с получением метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата (655 мг, 1,321 ммоль, выход 77%).

ЖХ-МС: m/z= 494,08 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=11,8, 8,3 Гц, 1H), 5,02 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,96 (д, J=3,3 Гц, 2H), 3,79-3,64 (м, 1H),

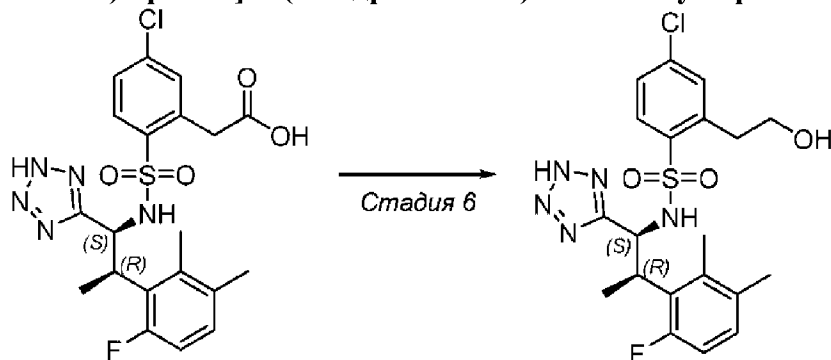
3,59 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 9. 2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)уксусная кислота



[00230] К перемешиваемому раствору метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата (350 мг, 0,706 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (7,0 мл) и воде (1,75 мл), добавляют моногидрат гидроксида лития (65 мг, 1,549 ммоль, 2,2 экв.). Реакцию проводят при КТ в течение ночи. Смесь подкисляют 1M HCl до pH 1-2 и экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, 2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)уксусную кислоту (340 мг, выход 100%) используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС: m/z= 480,12 [M-H]⁻. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,4, 5,6 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=11,7, 8,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,93 (д, J=15,5 Гц, 1H), 3,76-3,65 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,9 Гц, 3H).

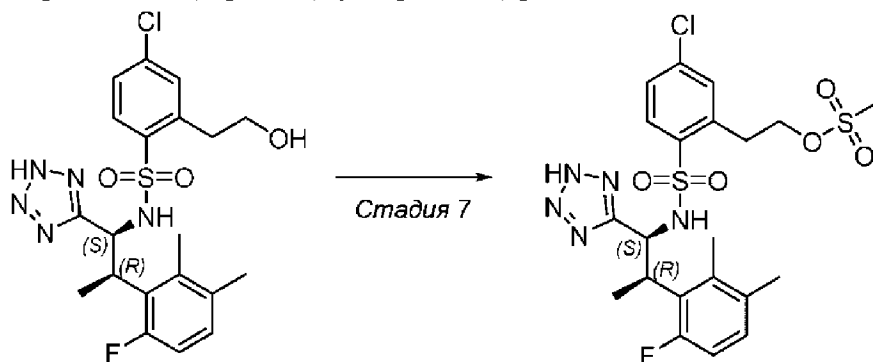
Стадия 10. 4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензол-1-сульфонамид



[00231] К раствору 2-(5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенил)уксусной кислоты (125 мг, 0,259 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,25 мл) добавляют комплекс диметилсульфида и бора (0,246 мл, 2,594 ммоль, 10 экв.). Реакцию продолжают при КТ в течение ночи. После завершения, смесь охлаждают до 0°C и медленно гасят MeOH. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток очищают FCC с получением 4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензол-1-сульфонамида (80 мг, 0,171

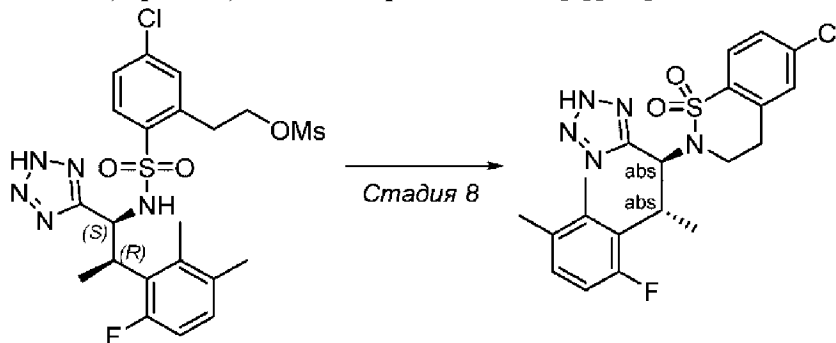
ммоль, выход 66%). ЖХ-МС: $m/z = 468,3, 470,2 [M+H]^+$; 466,4, 468,4 $[M-H]^-$

Стадия 11. метансульфонат 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенэтила



[00232] К раствору 4-хлор-N-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензол-1-сульфонамида (80 мг, 0,171 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,8 мл) добавляют триэтиламин (0,071 мл, 0,509 ммоль, 3 экв.) и метансульфонилхлорид (0,026 мл, 0,336 ммоль, 1,965 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем охлаждающую баню удаляют и реакцию продолжают при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасят водой и экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом досуха. Неочищенный метансульфонат 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенэтила (96 мг, выход 100%) используют на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС: $m/z = 546,4, 548,3 [M+H]^+$

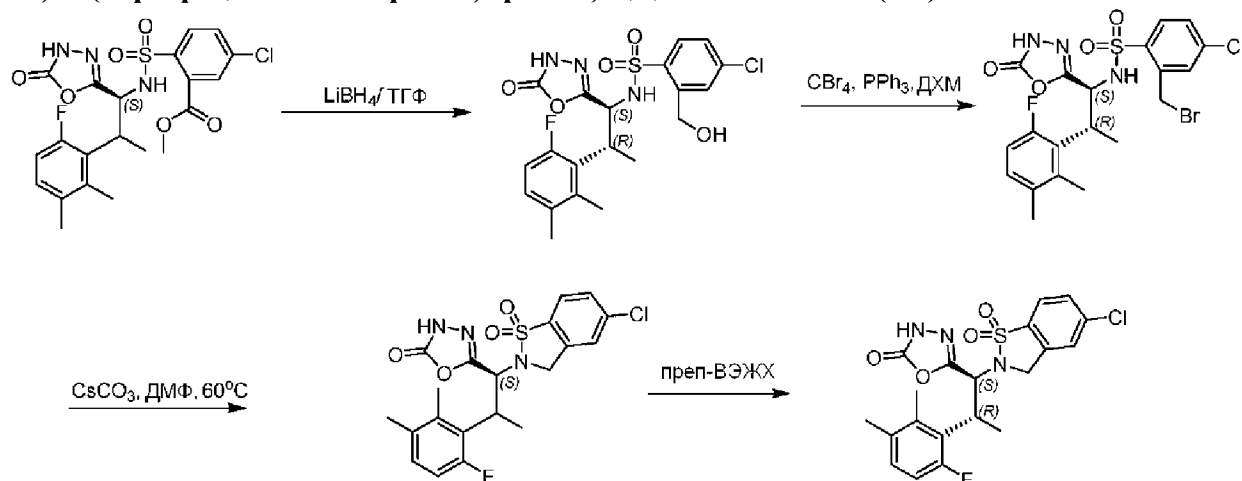
Стадия 12. 1,1-диоксид 6-хлор-2-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]тиазина



[00233] К раствору метансульфоната 5-хлор-2-(N-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)сульфамоил)фенэтила (96 мг, 0,176 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (9,6 мл) добавляют гидрид натрия (60% в минеральном масле, 15 мг, 0,352 ммоль, 2 экв.). Реакцию продолжают при КТ в течение 2 ч. Смесь выливают в 10% водный NaH_2PO_4 и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают пВЭЖХ с получением 1,1-диоксида 6-хлор-2-((1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(2Н-тетразол-5-ил)пропил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]тиазина (10 мг, 0,023 ммоль, выход 13%). ЖХ-МС: $m/z = 448,16, 450,19 [M+H]^+$; 1х-Cl паттерн. 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,33 (дд,

J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 6,05 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,14 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,05 (дкв, J=13,3, 6,9 Гц, 1H), 3,03 (дт, J=15,4, 7,1 Гц, 1H), 2,69 (дт, J=16,9, 6,4 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,50 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 3H).

Пример 14: синтез 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она



Стадия 1: Синтез 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(гидроксиметил)бензолсульфонамида

[00234] В 50 мл круглодонную колбу добавляют метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)бензоат (222 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл). К вышеуказанной смеси добавляют 1М раствор LiBH_4 в ТГФ (0,54 мл, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(гидроксиметил)бензолсульфонамид (127 мг, 60,6%).

Стадия 2: Синтез 2-(бромметил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид

[00235] К перемешиваемому раствору 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (128 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) и тетрабромида углерода (135 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ добавляют трифенилфосфин (143 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) порциями при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 40°C . Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ТСХ (PE/EtOAc 1:1) с получением 2-(бромметил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (87 мг, 60%).

Стадия 3: Синтез 5-((1S)-1-(5-хлор-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

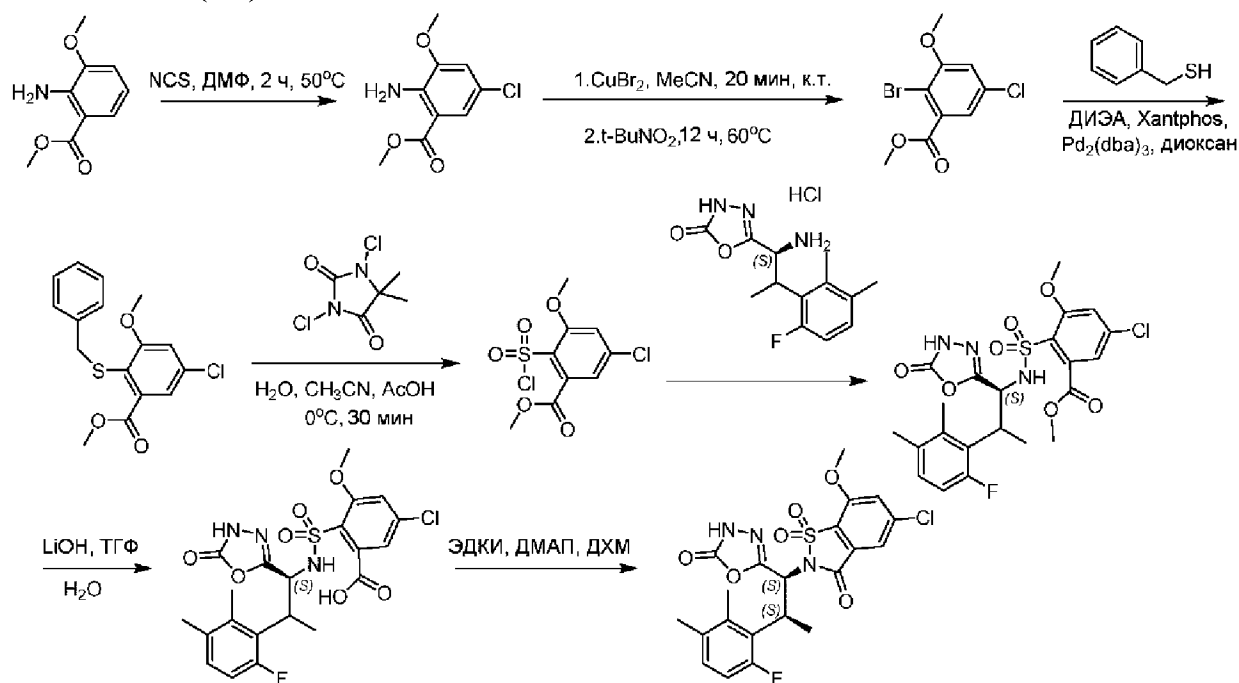
К перемешиваемому раствору 2-(бромметил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-

диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (87 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в ДМФ добавляют Cs₂CO₃ (106,4 мг, 0,33 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 60 мин при 60°C. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(5-хлор-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3Н)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (50 мг, 67,76%).

Стадия 4: Синтез 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-2(3Н)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она

[00236] Неочищенный продукт (50 мг) очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 5-хлор-2-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-3Н-лямбдаб,2-бензотиазол-1,1-дион (25,1 мг, 45,8%). ЖХМС: (ЭР, m/z): (M-N)=450,05. 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,91-7,81 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,70-7,66 (м, 1Н), 7,65-7,63 (м, 1Н), 7,06-6,97 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1Н), 6,84-6,79 (дд, J=12,0, 8,3 Гц, 1Н), 5,30-5,27 (дд, J=11,5, 1,5 Гц, 1Н), 4,89-4,66 (д, J=14,6 Гц, 2Н), 4,00-3,92 (д, J=14,6 Гц, 1Н), 2,39-2,36 (с, 3Н), 2,33-2,17 (с, 3Н), 1,43-1,37 (д, J=6,9 Гц, 3Н).

Пример 15: 5-((1R,2S)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3Н)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоата

[00237] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-амино-3-метоксибензоат (2 г, 11 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) и NCS (1,62 г, 12,1 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 50 градусах С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоата (2 г, 84%).

Стадия 2: Синтез метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоата

[00238] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-амино-5-хлор-3-метоксибензоат (1 г, 4,6 ммоль, 1 экв.), CuBr_2 (2,07 г, 9,3 ммоль, 2 экв.) и CH_3CN (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляют $t\text{-BuNO}_2$ (0,86 г, 8,3 ммоль, 1,8 экв.). Полученную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре, затем полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60 градусах С. Реакцию гасят добавлением воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоата (0,8 г, 61,7%).

Стадия 3: Синтез метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоата

[00239] В 100 мл круглодонную колбу помещают метил-2-бром-5-хлор-3-метоксибензоат (1,6 г, 5,7 ммоль, 1 экв.), бензилмеркаптан (0,85 г, 6,9 ммоль, 1,2 экв.), ДИЭА (2,2 г, 17,2 ммоль, 3 экв.), Xantphos (0,66 г, 1,15 ммоль, 0,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,52 г, 0,57 ммоль, 0,1 экв.), диоксан (15 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100 градусах С под атмосферой азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоата (1,2 г, 65%).

Стадия 4: Синтез метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоата

[00240] В 250 мл круглодонной колбе, в смесь метил-2-(бензилсульфанил)-5-хлор-3-метоксибензоата (1,3 г, 4 ммоль, 1 экв.) в MeCN добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1,6 г, 8 ммоль, 2 экв.), AcOH (0,90 мл, 15,7 ммоль, 3,9 экв.) и H_2O (0,70 мл) порциями при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 градусов С. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоата (1 г, 83,1%).

Стадия 5: Синтез метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензоата

[00241] В 100 мл круглодонной колбе, в смесь гидрохлорида 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-она (200 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) добавляют метил-5-хлор-2-(хлорсульфонил)-3-метоксибензоат (400 мг, 1,33 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором

соли (2×10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензоата (100 мг, 28,5%).

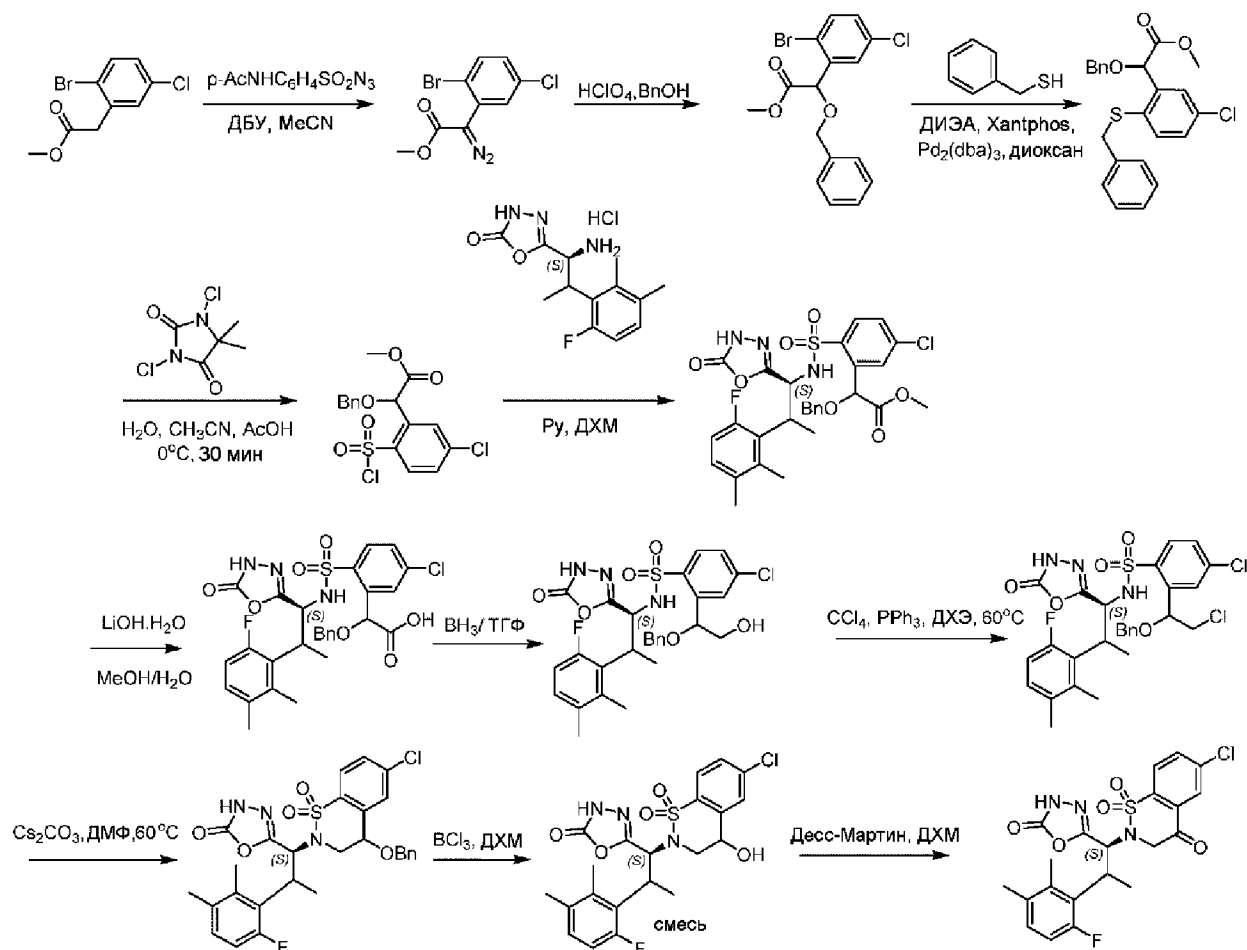
Стадия 6: Синтез 5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)-3-метоксибензойной кислоты

[00242] В 8 мл круглодонную колбу добавляют метил-5-хлор-2-{{(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил}сульфамоил}-3-метоксибензоат (100 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл), воду (1 мл) и LiOH·H₂O (15,9 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60 градусах С. Смесь подкисляют до pH 5. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией с получением 5-хлор-2-{{(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил}сульфамоил}-3-метоксибензойной кислоты (70 мг, 71,9%).

Стадия 7: Синтез 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00243] В 20 мл круглодонную колбу добавляют 5-хлор-2-{{(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил}сульфамоил}-3-метоксибензойную кислоту (120 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв.), ЭДКИ (89,5 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.), ДМАП (2,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2×10 мл), сушат над безводным MgSO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ с получением 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-7-метокси-1,1-диоксидо-3-оксобензо[d]изотиазол-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (9,4 мг, 8,12%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): [M+H]: 496,10 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,73 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 5,95 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H), 4,61 (дкв, J=13,4, 7,0 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 16: 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-4-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-диазоацетат

[00244] К перемешиваемому раствору/смеси метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (10 г, 37,9 ммоль, 1 экв.) в АЦН (100 мл) добавляют 4-ацетамидобензол-1-сульфонилазид (13,7 г, 56,9 ммоль, 1,5 экв.), ДБУ (9,98 мл, 66,8 ммоль, 1,8 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-диазоацетат (10 г, 91%).

Стадия 2: Синтез метил-2-(бензилокси)-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата метил-2-(бензилокси)-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата

[00245] К перемешиваемому раствору метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-диазоацетата (11 г, 38 ммоль, 1 экв.) и фенилметанола (41,1 г, 380 ммоль, 10 экв.) добавляют HClO₄ (700 мкл, 12,2 ммоль, 0,32 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилокси)-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (9,3 г, 66,2%).

Стадия 3: Синтез метил-2-(бензилокси)-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата

[00246] К перемешиваемой смеси метил-2-(бензилокси)-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (9,3 г, 25,2 ммоль, 1 экв.) в диоксане (162 мл) добавляют $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,3 г, 2,52 ммоль, 0,1 экв.), XantPhos (2,54 г, 4,38 ммоль, 0,2 экв.) и ДИЭА (9,76 г, 75,5 ммоль, 3 экв.), бензилмеркаптан (3,75 г, 30,2 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 3 дня при 100°C под атмосферой азота. Полученную смесь разбавляют EtOAc (200 мл). Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc (2×100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилокси)-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата (7 г, 60,6%).

Стадия 4: Синтез дает метил-2-(бензилокси)-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат

[00247] К перемешиваемому раствору/смеси метил-2-(бензилокси)-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата (8,83 г, 21,4 ммоль, 1 экв.) и H_2O (3,47 мл) в ацетонитриле добавляют AcOH (6 мл) при 0°C. К вышеуказанной смеси добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (8,43 г, 42,8 ммоль, 2 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0°C. Реакцию гасят добавлением воды/льда (25 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×400 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилокси)-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетата (8,2 г, 98,5%).

Стадия 5: Синтез метил-2-(бензилокси)-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата

[00248] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-она (5,75 г, 19,1 ммоль, 0,9 экв.) в пиридине (25 мл) добавляют метил-2-(бензилокси)-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (8,2 г, 21,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляют ДХМ (100 мл). Полученную смесь промывают 1×250 мл насыщенного раствора соли. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(бензилокси)-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата (7,1 г, 65,03%).

Стадия 6: Синтез 2-(бензилокси)-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)уксусной кислоты

[00249] К перемешиваемому раствору/смеси метил-2-(бензилокси)-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-

ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата (6,4 г, 10,4 ммоль, 1 экв.) и H₂O (32 мл) в MeOH (32 мл) добавляют LiOH·H₂O (2172 мг, 51,8 ммоль, 5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляют водой (20 мл). Смесь подкисляют до pH 6 с HCl (2M). Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный полученный продукт используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

Стадия 7: Синтез 2-[1-(бензилокси)-2-гидроксиэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид

[00250] К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)уксусной кислоты (6,2 г, 10,3 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (62 мл) добавляют NH₃-ТГФ 1M (62 мл, 62 ммоль, 6 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят добавлением MeOH (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-[1-(бензилокси)-2-гидроксиэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид (2,4 г, 39,63%).

Стадия 8: Синтез 2-[1-(бензилокси)-2-хлорэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид

[00251] К перемешиваемому раствору 2-[1-(бензилокси)-2-гидроксиэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (1,32 г, 0,053 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (1173 мг, 4,47 ммоль, 2 экв.) в ДХЭ добавляют CCl₄ (619 мг, 4,03 ммоль, 1,8 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при 60°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-[1-(бензилокси)-2-хлорэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид (615 мг, 45,2%).

Стадия 9: Синтез 5-((1S)-1-(4-(бензилокси)-6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00252] К перемешиваемой смеси 2-[1-(бензилокси)-2-хлорэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (325 мг, 0,53 ммоль, 1 экв.) в ДМФ добавляют Cs₂CO₃ (522 мг, 1,60 ммоль, 3 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 60 мин при 60°C. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(4-(бензилокси)-6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (225 мг, 73,6%).

Стадия 10: Синтез 5-((1S)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

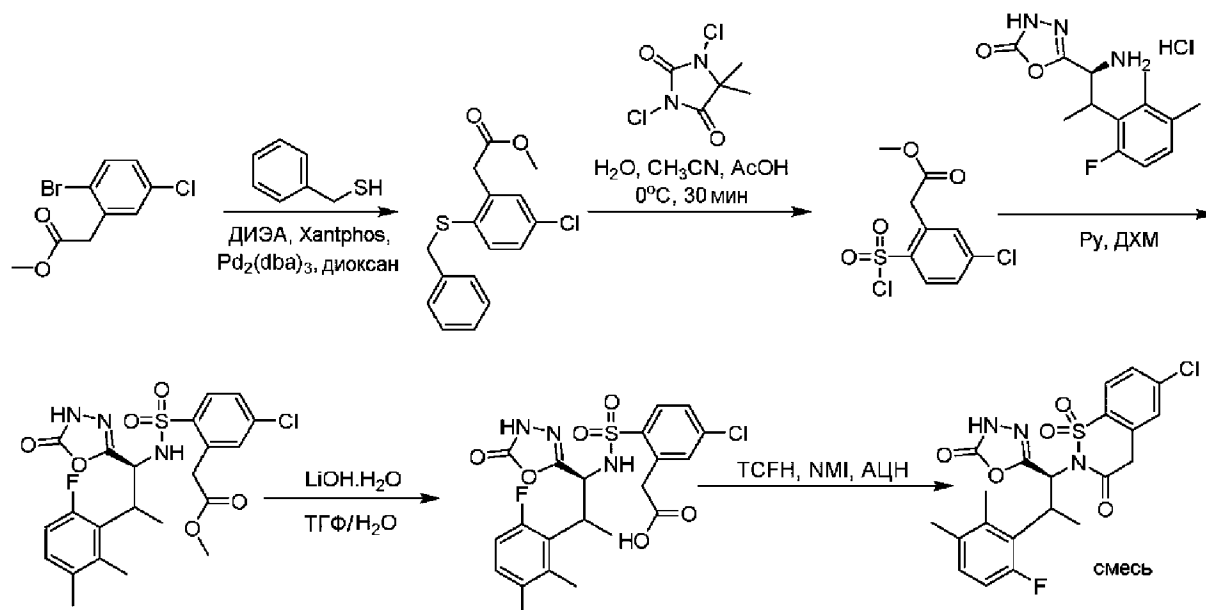
[00253] К перемешиваемому раствору/смеси 5-((1S)-1-(4-(бензилокси)-6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (225 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1,9 мл) добавляют трихлорид бора (1,57 мл, 1,57 ммоль, 4 экв.) по каплям при 0°C под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 5-((1S)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (130 мг, 68,58%).

Стадия 11: Синтез 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-4-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00254] К перемешиваемому раствору/смеси 5-((1S)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (130 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в ДХМ добавляют Десс-Мартин (228 мг, 0,54 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 60 мин при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ДХМ (2x10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (55,8 мг, 42,4%).

[00255] ЖХ-МС (ЭР, m/z): M-H= 477,95. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,87-7,61 (м, 3H), 7,02-6,99 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 6,77-6,72 (дд, J=12,1, 8,3 Гц, 1H), 5,61-5,50 (дд, J=11,9, 1,9 Гц, 1H), 4,67-4,62 (д, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 2,34-2,03 (м, 6H), 1,47-1,45 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 2H), 1,29-1,27 (дд, J=21,6, 6,8 Гц, 1H).

Пример 17: 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата

[00256] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетат (1 г, 3,80 ммоль, 1 экв.), диоксан (10 мл, 118 ммоль) и бензилмеркаптан (0,57 г, 4,55 ммоль, 1,2 экв.), ДИЭА (1,47 г, 11,4 ммоль, 3 экв.). К вышеуказанной смеси добавляют XantPhos (0,22 г, 0,38 ммоль, 0,1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,17 г, 0,19 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100 градусах С под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x35 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетата (1 г, 85,9%).

Стадия 2: Синтез метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил) фенил]ацетата

[00257] В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]ацетат (400 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) и CH_3CN (4 мл). За этим следует добавление H_2O (244 мкл, 13,5 ммоль, 10 экв.), AcOH (280 мкл, 4,9 ммоль, 3,8 экв.), 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (513 мг, 2,6 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 0 градусов С под атмосферой азота. Реакцию гасят водой. Полученную смесь экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют. Это дает метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (300 мг, 81,3%).

Стадия 3: Синтез метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамонил)фенил)ацетата

[00258] В 8 мл пробирку добавляют гидрохлорид 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-она (50 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) и Пиридин (2 мл, 25 ммоль, 152 экв.). За этим следует добавление метил-2-[5-хлор-2-

(хлорсульфонил)фенил]ацетата (141 мг, 0,5 ммоль, 3 экв.) в ДХМ по каплям при 0 градусов С. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)фенил)ацетат (80 мг, 94,3%).

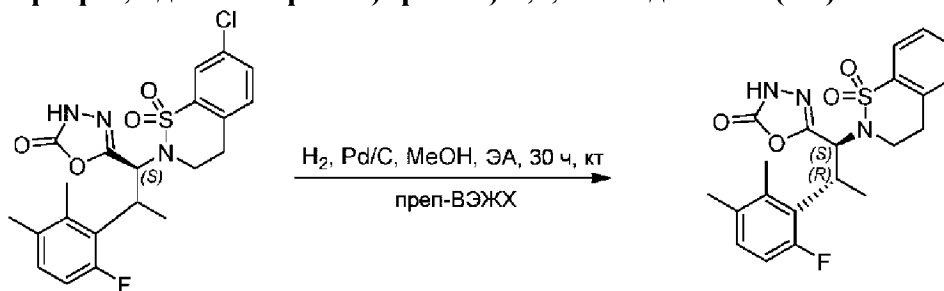
Стадия 4: Синтез 2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)фенил)уксусной кислоты

[00259] В 8 мл пробирку добавляют метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)фенил)ацетат (20 мг, 0,039 ммоль, 1 экв.), ТГФ (1 мл), гидрат лития (4,92 мг, 0,12 ммоль, 3 экв.), H₂O (0,3 мл). Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при 60 градусах С. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт используют на следующей стадии сразу, без дальнейшей очистки.

Стадия 5: Синтез 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00260] В 8 мл пробирку добавляют 2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамойл)фенил)уксусную кислоту (40 мг, 0,080 ммоль, 1 экв.), АЦН (2 мл), гексафторфосфат хлор-N, N,N',N'-тетраметилформамидиния (27 мг, 0,096 ммоль, 1,2 экв.) и N-метилимидазол (23 мкл, 0,28 ммоль, 3,5 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 60 градусах С. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (0,6 мг, 1,56%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): [M-H]: 479,00. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,57 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,3, 5,7 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=11,8, 8,4 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,62 (с, 3H), 4,48-4,35 (м, 1H), 2,08 (д, J=15,7 Гц, 6H), 1,52-1,42 (м, 3H), 1,31 (с, 3H).

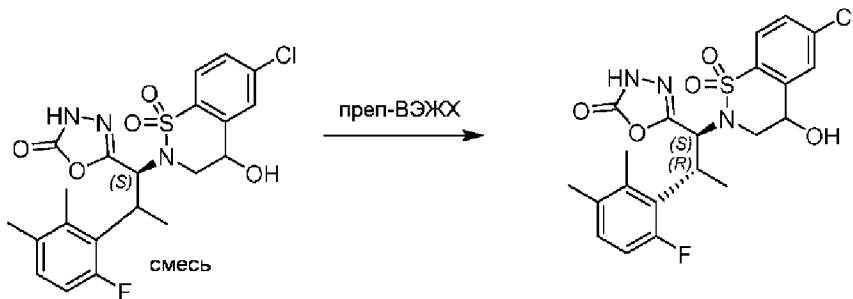
Пример 18: 5-((1S,2R)-1-(1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00261] В 50 мл круглодонную колбу добавляют 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (120 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.) и MeOH (5 мл), EtOAc (5 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют Pd/C (10%) (274 мг, 2,6 ммоль,

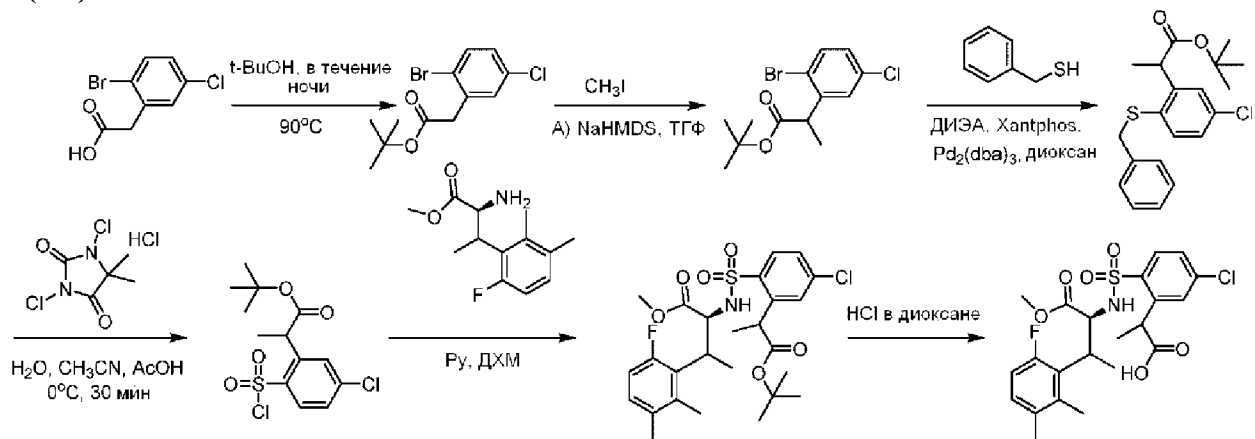
10 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под атмосферой водорода. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищают преп-ВЭЖХ с получением 5-((1S,2R)-1-(1,1-диокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (22,2 мг, 21,56%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): M-H=430,10. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,74 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,56-7,30 (м, 2H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1H), 5,57 (дд, J=11,8, 1,2 Гц, 1H), 4,24-3,71 (м, 3H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,89 (дт, J=17,2, 7,0 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,42 (дд, J=7,0, 1,2 Гц, 3H).

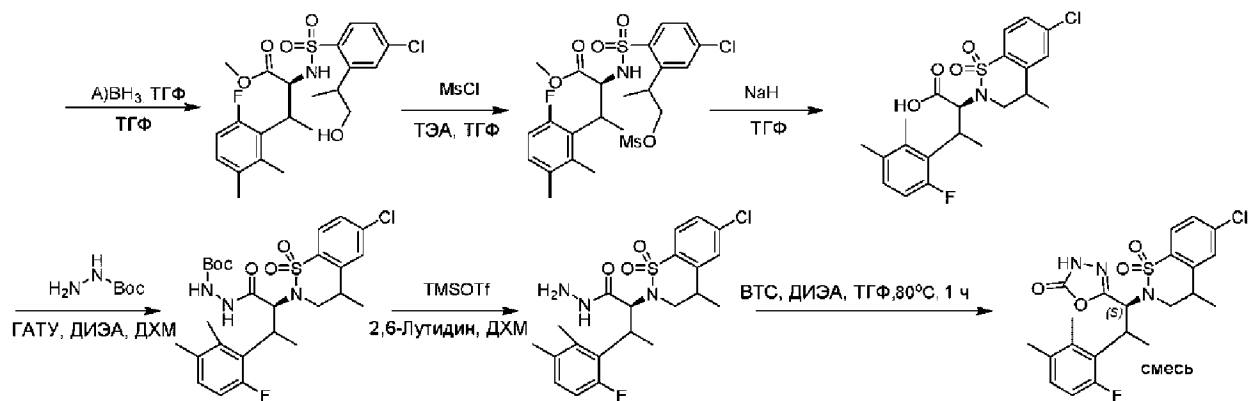
Пример 19: 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00262] Неочищенный продукт из Примера 16 (стадия 11) (90 мг) очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-1,1-диокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он. (19,7 мг, 21,9%). ЖХ-МС (ЭР, m/z): M-H=480,08. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,77-7,31 (м, 3H), 6,99-6,63 (м, 1H), 5,55-5,51 (дд, J=11,9, 1,9 Гц, 1H), 4,87-4,60 (м, 1H), 3,96-3,74 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 2,33-2,13 (м, 6H), 1,45-1,26 (м, 2H).

Пример 20: 5-((1S)-1-(6-хлор-4-метил-1,1-диокси-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он





Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноата

[00263] В 250 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетат (4 г, 13 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (40 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют NaHMDS (3,60 г, 19,6 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 45 мин при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют метилиодид (2,79 г, 19,6 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 3 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x35 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноат (3 г, 71,7%).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]пропаноата

[00264] В 40 мл пробирку добавляют трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)пропаноат (2 г, 6,3 ммоль, 1 экв.), диоксан (7 мл), ДИЭА (2426 мг, 18,8 ммоль, 3 экв.) и бензилмеркаптан (933 мг, 7,5 ммоль, 1,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (286 мг, 0,31 ммоль, 0,05 экв.), XantPhos (362 мг, 0,63 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100°C под атмосферой азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x35 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]пропаноат (1 г, 44%).

Стадия 3: Синтез трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]пропаноата

[00265] В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]пропаноат (1,3 г, 3,6 ммоль, 1 экв.) и АЦН (20 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют AcOH (3 мл), H₂O (2 мл), 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1,4 г, 7,2 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 0°C. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x25 мл), сушат над

безводным Na_2SO_4 . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]пропаноата (1,1 г, 90,2%).

Стадия 4: Синтез метил-(2S)-2-((2-(1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)-4-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

[00266] В 40 мл пробирку добавляют метил-(2S)-2-амино-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (500 мг, 2,1 ммоль, 1 экв.) и Пиридин (5 мл, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют трет-бутил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]пропаноат (1,1 г, 3,2 ммоль, 1,6 экв.) в ДХМ по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-(2S)-2-((2-(1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)-4-хлорфенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (900 мг, 79,5%).

Стадия 5: Синтез 2-(5-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)пропановой кислоты

[00267] В 100 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-{2-[1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил]-4-хлорбензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (500 мг, 0,92 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл), ДХМ (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-(5-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)пропановую кислоту (300 мг, 67%).

Стадия 6: Синтез метил-(2S)-2-((4-хлор-2-(1-гидроксипропан-2-ил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

[00268] В 20 мл пробирку добавляют NH_3 -ТГФ (1,23 мл, 1,2 ммоль, 2 экв.) и 2-(5-хлор-2-(N-((2S)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)сульфамоил)фенил)пропановую кислоту (300 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакцию гасят MeOH при 0°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают преп-ТСХ с получением метил-(2S)-2-[4-хлор-2-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (40 мг, 41,2%).

Стадия 7: Синтез метил-(2S)-2-((4-хлор-2-(1-((метилсульфонил)окси)пропан-2-ил)фенил)сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

[00269] В 50 мл круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-[4-хлор-2-(1-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (120 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (5 мл), ТЭА (212 мкл, 1,5 ммоль, 6 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют 2М метансульфонил хлорид в ДХМ (254 мкл, 0,51 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают

насыщенным раствором соли (1×50 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ с получением метил-(2S)-2-{4-хлор-2-[1-(метансульфонилокси)пропан-2-ил]бензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата (40 мг, 85,8%).

Стадия 8: Синтез (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты

[00270] В 50 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют метил-(2S)-2-{4-хлор-2-[1-(метансульфонилокси)пропан-2-ил]бензолсульфонамидо}-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (100 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют гидрид натрия (60%) (65,4 мг, 2,73 ммоль, 15 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 6 с 1M HCl. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (60 мг, 75,0%).

Стадия 9: Синтез трет-бутил-2-((2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилата

[00271] В 50 мл круглодонную колбу добавляют (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (20 мг, 0,045 ммоль, 1 экв.), ДХМ (3 мл), трет-бутоксикарбогидразид (7,81 мг, 0,06 ммоль, 1,3 экв.), ДИЭА (17,6 мг, 0,14 ммоль, 3 экв.) и ГАТУ (25,9 мг, 0,07 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×35 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ с получением трет-бутил-2-((2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилата (20 мг, 79,40%).

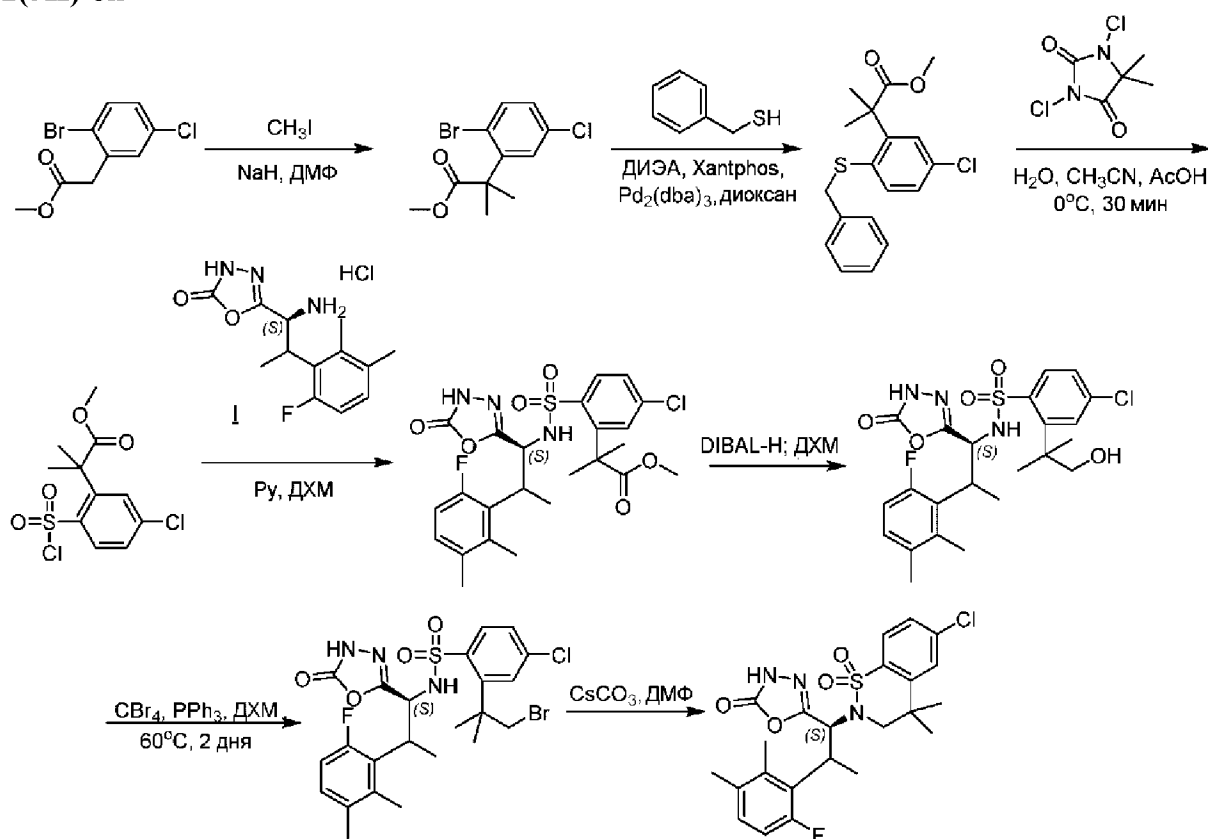
Стадия 10: Синтез (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид

[00272] В 20 мл пробирку добавляют трет-бутил-2-((2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноил)гидразин-1-карбоксилат (20 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (2 мл), 2,6-лутидин (77,4 мг, 0,72 ммоль, 20 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют триметилсилилтрифлат (128 мг, 0,58 ммоль, 16 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид (10 мг, 61,03%)

Стадия 11: Синтез 5-((1S)-1-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00273] В 8 мл пробирку добавляют (2S)-2-(6-хлор-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутангидразид (10 мг, 0,022 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл), ДИЭА (7,1 мг, 0,055 ммоль, 2,5 экв.) и дитрихлорметилкарбонат (3,3 мг, 0,011 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при 80°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 6-хлор-2-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-4-метил-3,4-дигидро-1лямбда6,2-бензотиазин-1,1-дион (4,6 мг, 43,4%). ЖХ-МС m/z: 478 (M-1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,98 (с, 1H), 7,77 (дд, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,03 (дд, J=8,6, 6,0 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=12,5, 8,4, 4,3 Гц, 1H), 5,41 (дд, J=11,7, 2,0 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,81 (кв, J=8,7, 8,2 Гц, 1H), 3,71-3,55 (м, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,27 (д, J=8,6 Гц, 3H), 2,17 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,30 (тд, J=13,3, 12,5, 6,9 Гц, 6H).

Пример 21: 5-((1S)-1-(6-хлор-4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-метилпропаноат

[00274] К раствору метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (5 г, 18,9 ммоль, 1 экв.) в ДМФ добавляют гидрид натрия (60% в масле, 3 г) при 0 градусах С. Смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют CH₃I (3,5 мл, 57 ммоль, 3 экв.) и смесь оставляют нагреваться до

КТ и перемешивают в течение ночи. Реакцию гасят насыщ. NH_4Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-метилпропаноата (4,2 г, 75,9%).

Стадия 2: Синтез метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2-метилпропаноата

[00275] В 50 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2-метилпропаноат (2,54 г, 8,7 ммоль, 1 экв.) и диоксан (25 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют ДИЭА (4,6 мл, 26,3 ммоль, 3 экв.), Xantphos (1,01 г, 1,74 ммоль, 0,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,80 г, 0,87 ммоль, 0,1 экв.), бензилмеркаптан (1,23 мл, 10,4 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение еще в течение ночи при 110°C под атмосферой азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x200 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2-метилпропаноата (900 мг, 30,85%).

Стадия 3: Синтез метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]-2-метилпропаноата

[00276] К перемешиваемому раствору метил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2-метилпропаноата (900 мг, 2,7 ммоль, 1 экв.) в CH_3CN (10 мл) добавляют AcOH (1,5 мл), H_2O (1 мл) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1060 мг, 5,4 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]-2-метилпропаноата (620 мг, 74,1%).

Стадия 4: Синтез метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамонил)фенил)-2-метилпропаноат

[00277] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-она (620 мг, 2,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл, 78,7 ммоль) добавляют пиридин (500 мкл, 6,2 ммоль, 3 экв.) и метил-2-[5-хлор-2-(хлорсульфонил)фенил]-2-метилпропаноат (767 мг, 2,47 ммоль, 1,2 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-

ил)пропил)сульфамоил)фенил)-2-метилпропаноата (764 мг, 69%).

Стадия 5: Синтез 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензолсульфонамид

[00278] К перемешиваемому раствору метил-2-(5-хлор-2-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)-2-метилпропаноата (210 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в ДХМ добавляют DIBAL-H (780 мкл, 1,2 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0°C под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре под атмосферой азота. К вышеуказанной смеси добавляют DIBAL-H (390 мкл, 0,58 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасят водой при 0°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензолсульфонамид (70 мг, 35,2%).

Стадия 6: Синтез -(1-бром-2-метилпропан-2-ил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид

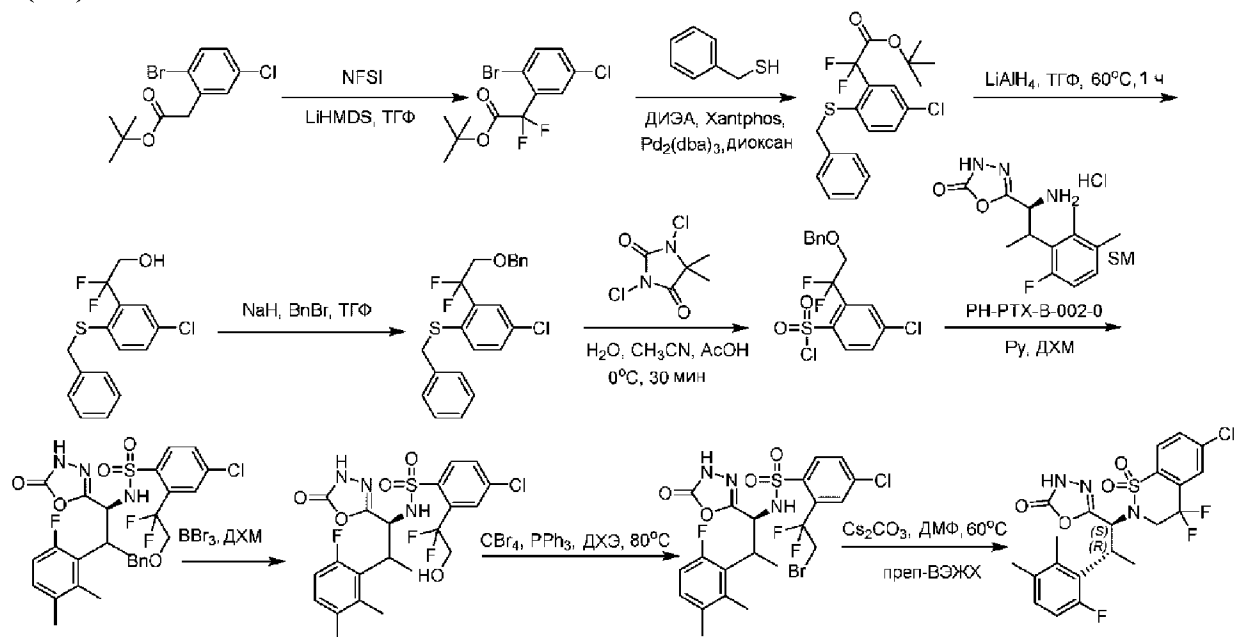
[00279] К перемешиваемому раствору 4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.) и PPh₃ (51 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) в ДХМ добавляют CBr₄ (49 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 дней при 40°C. Остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЕtОAc 1:1) с получением 2-(1-бром-2-метилпропан-2-ил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (35 мг, 62,3%).

Стадия 7: Синтез 5-((1S)-1-(6-хлор-4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она

[00280] В 25 мл круглодонную колбу добавляют 2-(1-бром-2-метилпропан-2-ил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид (30 мг, 0,052 ммоль, 1 экв.) и ДМФ (500 мкл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют Cs₂CO₃ (34 мг, 0,10 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при 60°C. Неочищенный продукт (25 мг) очищают преп-ВЭЖХ с получением 5-((1S)-1-(6-хлор-4,4-диметил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она (4,0 мг, 15,5%). ЖХ-МС: (ЭР, *m/z*): [M-H]⁺=492,05. 1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,04-7,02 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1Н), 6,80-6,75 (дд, J=12,0, 8,4 Гц, 1Н), 5,68-5,65 (м, 1Н), 3,92-3,64 (м, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 2,24 (с, 3Н), 1,50-1,45 (м, 3Н), 1,29 (с, 3Н).

Пример 22: 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4,4-дифтор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-

бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2,2-дифторацетата

[00281] В 250-мл круглодонной колбе, к раствору трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)ацетата (10 г, 32,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляют по каплям LiHMDS (1 М в ТГФ, 163 мл,) при -78 градусах С под атмосферой N₂. Реакционную смесь перемешивают при -78 градусах С в течение 10 мин. Затем раствор N-Фторбензолсульфонимида (31 г, 98,2 ммоль, 3 экв.) в 3 мл ТГФ добавляют по каплям и смесь перемешивают 10 ч. Реакцию гасят водой/насыщ. NH₄Cl (10 мл) и затем смесь экстрагируют EtOAc (2X150 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта, который сразу очищают флэш-хроматографией (ПЭ). Это дает трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2,2-дифторацетат (7 г, 62,6%).

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторацетата

[00282] В 250 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-2-(2-бром-5-хлорфенил)-2,2-дифторацетат (7 г, 20,5 ммоль, 1 экв.), бензилмеркаптан (3050 мг, 24,6 ммоль, 1,2 экв.), ДИЭА (7950 мг, 61,5 ммоль, 3 экв.), Xantphos (2372 мг, 4,1 ммоль, 0,2 экв.) и Pd₂(dba)₃ (1877 мг, 2,1 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (112 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 2 ч при 110°C под атмосферой азота. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторацетата (4,9 г,

59,0%).

Стадия 3: Синтез 2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторэтанола

[00283] В 100 мл 3-горлую круглодонную колбу добавляют раствор трет-бутил-2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторацетата (3800 мг, 9,9 ммоль, 1 экв.) в ТГФ, затем добавляют (2 моль/л в ТГФ) (10 мл, 20 ммоль, 2,0 экв.,) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 60°C в атмосфере воздуха. Реакцию гасят водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией с получением 2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторэтанола (1033 мг, 33,2%).

Стадия 4: Синтез 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-1-(бензилсульфанил)-4-хлорбензола

[00284] В 50 мл круглодонную колбу добавляют раствор 2-[2-(бензилсульфанил)-5-хлорфенил]-2,2-дифторэтанола (1033 мг, 3,3 ммоль, 1 экв.) в ТГФ и обрабатывают NaNH 60% (118 мг, 4,9 ммоль, 1,5 экв.) в течение 30 мин при 0°C под атмосферой азота, затем добавляют (бромметил)бензол (674 мг, 3,94 ммоль, 1,2 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-1-(бензилсульфанил)-4-хлорбензола (1069 мг, 80,5%).

Стадия 5: Синтез 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлорбензолсульфонилхлорида

[00285] В 50 мл круглодонную колбу добавляют раствор 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-1-(бензилсульфанил)-4-хлорбензола (1069 мг, 2,6 ммоль, 1 экв.) в MeCN. К смеси добавляют H₂O (590 мкл) и AcOH (855 мкл) при 0°C, затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1040 мг, 5,3 ммоль, 2,0 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 0°C в атмосфере воздуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлорбензолсульфонилхлорида (800 мг, 79,5%).

Стадия 6: Синтез 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида

[00286] К перемешиваемому раствору гидрохлорида 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3Н-1,3,4-оксадиазол-2-она (237 мг, 0,79 ммоль, 1 экв.) и пиридина (3 мл) добавляют 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлорбензолсульфонилхлорид (300 мг, 0,79 ммоль, 1 экв.) в ДХМ по каплям при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (300 мг,

62,5%).

Стадия 7: Синтез 4-хлор-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида

[00287] В 25 мл круглодонную колбу добавляют 2-[2-(бензилокси)-1,1-дифторэтил]-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид (587 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл), затем добавляют ВВг₃ (2900 мкл, 2,9 ммоль, 3,0 экв.) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 0°C в атмосфере воздуха. Затем полученную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию гасят водой при 0°C. Полученную смесь экстрагируют ДХМ (2x5 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным MgSO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-хлор-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (300 мг, 60%).

Стадия 8: Синтез 2-(2-бром-1,1-дифторэтил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида

[00288] В 25 мл круглодонную колбу добавляют раствор 4-хлор-2-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (232 мг, 0,45 ммоль, 1 экв.) в ДХЭ (3 мл) и СВг₄ (222 мг, 0,67 ммоль, 1,5 экв.). К смеси добавляют PPh₃ (234 мг, 0,89 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C в атмосфере воздуха. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 2-(2-бром-1,1-дифторэтил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (184 мг, 70,8%).

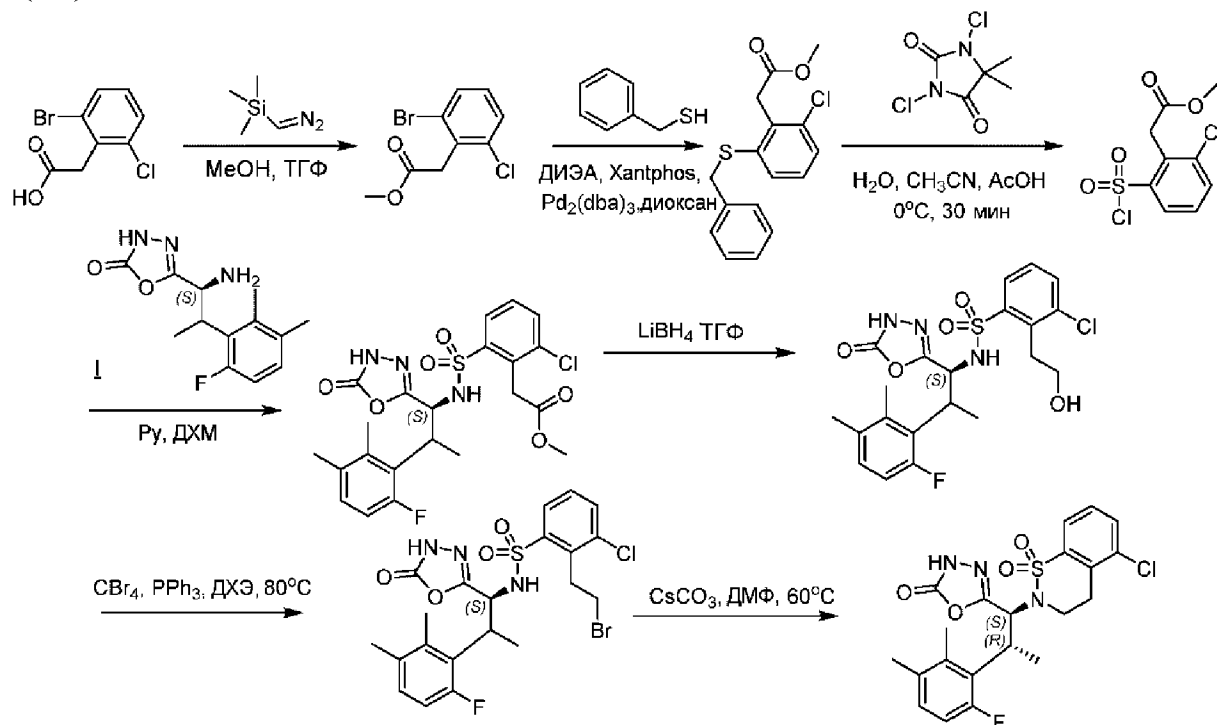
Стадия 9: Синтез 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4,4-дифтор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она

[00289] К перемешиваемому раствору 2-(2-бром-1,1-дифторэтил)-4-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (185 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (2 мл, 1,29 ммоль) добавляют Cs₂CO₃ (207 мг, 0,63 ммоль, 2 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при 60°C. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(6-хлор-4,4-дифтор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (75 мг, 47,1%).

[00290] Продукт (75 мг) далее очищают преп-ВЭЖХ с получением 6-хлор-4,4-дифтор-2-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-3Н-1лямбдаб,2-бензотиазин-1,1-диона (17,7 мг, 23,4%). ЖХ-МС (ЭР, *m/z*): [M/2+H]⁺=251,90. 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (с, 1Н), 8,05-8,00 (м, 2Н), 7,95-7,92 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,08-7,03 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 1Н), 6,91-6,84 (дд, J=12,3, 8,4 Гц, 1Н),

5,65-5,60 (м, 1H), 4,62-4,54 (м, 2H), 3,95-3,88 (тт, J=13,5, 6,3 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,33-1,24 (м, 3H).

Пример 23: 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-(2-бром-6-хлорфенил)ацетата

[00291] В 40 мл круглодонную колбу добавляют (2-бром-6-хлорфенил)уксусную кислоту (3 г, 12 ммоль, 1 экв.), триметилсилилдиазометан (2,75 г, 24 ммоль, 2,0 экв.), ТГФ (30 мл) и MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Затем добавляют триметилсилилдиазометан (2,75 г, 24 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре под атмосферой азота. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(2-бром-6-хлорфенил) ацетат (3 г, 94,7%).

Стадия 2: Синтез метил-2-[2-(бензилсульфанил)-6-хлорфенил]ацетата

[00292] В 40 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-(2-бром-6-хлорфенил)ацетат (3,2 г, 12,1 ммоль, 1 экв.), бензилмеркаптан (1809 мг, 14,6 ммоль, 1,2 экв.), ДИЭА (4708 мг, 36 ммоль, 3,0 экв.), Xantphos (1405 мг, 2,4 ммоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (1112 мг, 1,2 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 100°C под атмосферой азота. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (2x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают ДХМ (3x10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с

получением метил-2-[2-(бензилсульфанил)-6-хлорфенил]ацетата (3 г, 80,5%).

Стадия 3: Синтез метил-2-[2-хлор-6-(хлорсульфонил)фенил]ацетата

В 8 мл пробирку добавляют метил-2-[2-(бензилсульфанил)-6-хлорфенил]ацетат (1000 мг, 3,26 ммоль, 1 экв.) и CH_3CN (10 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют H_2O (500 мкл) и AcOH (700 мкл), затем 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (1284 мг, 6,5 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0°C . Полученную смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0°C . Полученную смесь экстрагируют EtOAc . Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает метил-2-[2-хлор-6-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (800 мг, 86,7%).

Стадия 4: Синтез метил-2-(2-хлор-6-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетата

[00293] В 40 мл пробирку добавляют метил-2-[2-хлор-6-(хлорсульфонил)фенил]ацетат (1000 мг, 3,5 ммоль, 1 экв.), Пиридин (2 мл) и ДХМ (10 мл). К смеси добавляют 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3Н-1,3,4-оксадиазол-2-он (937 мг, 3,53 ммоль, 1 экв.) при 0°C . Полученную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным MgSO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией с обращенной фазой. Это дает метил-2-(2-хлор-6-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетат (500 мг, 27,7%).

Стадия 5: Синтез 3-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамида

[00294] В 20 мл пробирку добавляют 2-(2-хлор-6-(N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)сульфамоил)фенил)ацетат (600 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.), ТГФ (3 мл), затем LiBH_4 1М (879 мкл, 1,76 ммоль, 1,5 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 3-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид (200 мг, 35,3%).

Стадия 6: Синтез 2-(2-бромэтил)-3-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида

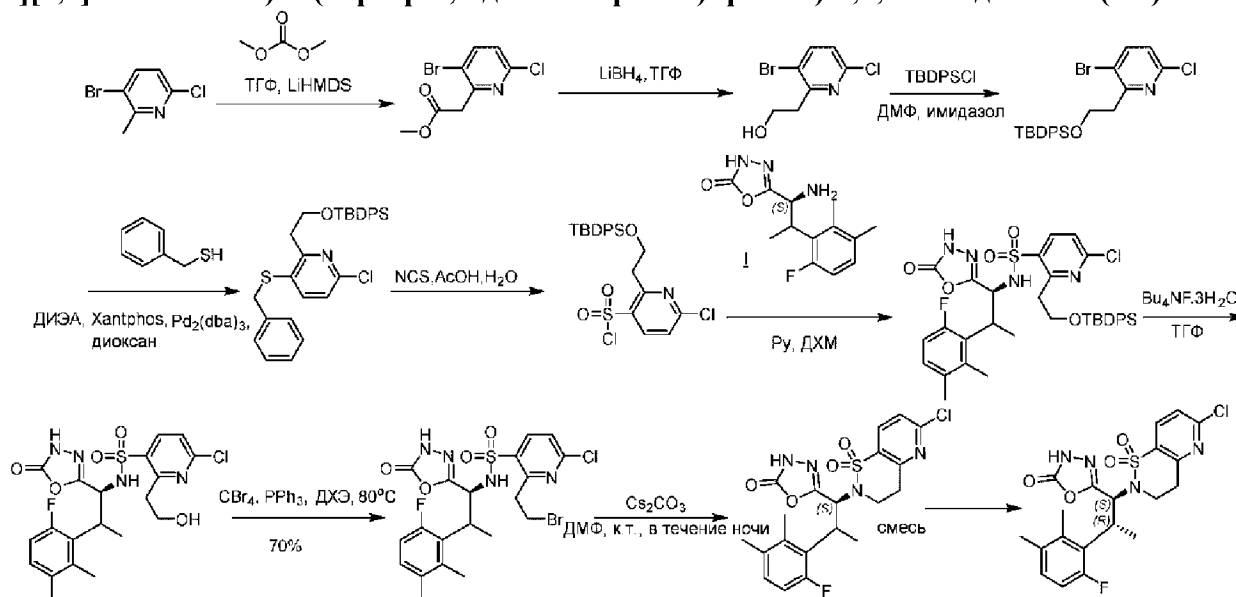
[00295] В 40 мл пробирку добавляют 3-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)бензолсульфонамид (400 мг, 0,83 ммоль, 1 экв.), ДХЭ (10 мл), PPh_3 (433 мг, 1,65 ммоль, 2,0 экв.) и CBr_4 (411 мг, 1,24 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C . Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(2-бромэтил)-3-хлор-

N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамида (90 мг, 19,9%)

Стадия 7: Синтез 5-((1S,2R)-1-(5-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-она

[00296] В 8 мл пробирку добавляют 2-(2-бромэтил)-3-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]бензолсульфонамид (80 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.), ДМФ (2 мл) и Cs₂CO₃ (95,3 мг, 0,29 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 30 мин при 60°C. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Неочищенный продукт очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 5-хлор-2-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-3,4-дигидро-1лямбда6,2-бензотиазин-1,1-дион (18,1 мг, 26,5%). ЖХМС (ЭР, m/z): М-Н= 464,10. 1Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,77 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1Н), 7,48-7,37 (м, 1Н), 7,00 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1Н), 6,74 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1Н), 5,52 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1Н), 4,19 (дт, J=14,3, 7,0 Гц, 1Н), 4,04 (дт, J=14,8, 6,5 Гц, 1Н), 3,94-3,84 (м, 1Н), 3,03 (тд, J=6,8, 2,4 Гц, 2Н), 2,33 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 1,43 (дд, J=6,9, 1,2 Гц, 3Н).

Пример 24: 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он



Стадия 1: Синтез метил-2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)ацетата

[00297] Раствор 3-бром-6-хлор-2-метилпиридина (5 г, 24,2 ммоль, 1 экв.) и LiHMDS (36,3 мл, 36,3 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ перемешивают в течение 1ч при 0°C под атмосферой азота. К вышеуказанной смеси добавляют диметилкарбонат (3,06 мл, 36,3 ммоль, 1,5 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают 1 ч при 0°C. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x200 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации,

фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)ацетата (5,54 г, 86,5%).

Стадия 2: Синтез 2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)этанола

[00298] В 50 мл круглодонную колбу добавляют метил-2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)ацетат (5,54 г, 20,9 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (55 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют LiBH_4 (15,7 мл, 31,4 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 35°C. Полученную смесь разбавляют EtOAc (30 мл). Раствор промывают 1×90 мл HCl (0,5M). Водную фазу повторно экстрагируют EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×30 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)этанола (3,36 г, 67,8%).

Стадия 3: Синтез 3-бром-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин

[00299] В 20 мл пробирку добавляют 2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)этанол (3,36 г, 14,2 ммоль, 1 экв.), ДМФ (33 мл), имидазол (3,87 г, 56,8 ммоль, 4 экв.) и TBDPSCl (5,54 мл, 21,3 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь гасят водой и экстрагируют EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1×50 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 3-бром-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин (6,69 г, 99,2%).

Стадия 4: Синтез 3-(бензилсульфанил)-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин

[00300] В 10 мл пробирку добавляют 3-бром-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин (520 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.), диоксан (3 мл), ДИЭА (381 мкл, 2,19 ммоль, 2 экв.), хантphos (63 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.) и бензилмеркаптан (166 мкл, 1,42 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 3 ч при 85°C под атмосферой азота. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc (3×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ с получением 3-(бензилсульфанил)-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин (210 мг, 37%).

Стадия 5: Синтез 2-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида

[00301] В 25 мл круглодонную колбу добавляют 3-(бензилсульфанил)-2-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин (1,5 г, 2,90 ммоль, 1 экв.), AcOH (13,5 мл) и H_2O (4,50 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют NCS (1,16 г, 8,69 ммоль, 3 экв.) порциями при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение еще

2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (950 мг, 66,4%).

Стадия 6: Синтез 2-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлор-N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиридин-3-сульфонамида

[00302] В 20 мл пробирку добавляют 2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (0,93 г, 1,89 ммоль, 1 экв.) и пиридин (3 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-он (500 мг, 1,89 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 2-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлор-N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиридин-3-сульфонамид (840 мг, 61,6%).

Стадия 7: Синтез 6-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамида

[00303] В 50 мл круглодонную колбу добавляют 2-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлор-N-((1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил)пиридин-3-сульфонамид (848 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (17 мл) и ФТБА (367 мг, 1,41 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 6-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамид (464 мг, 81,6%).

Стадия 8: Синтез 6-хлор-2-(2-хлорэтил)-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]пиридин-3-сульфонамида

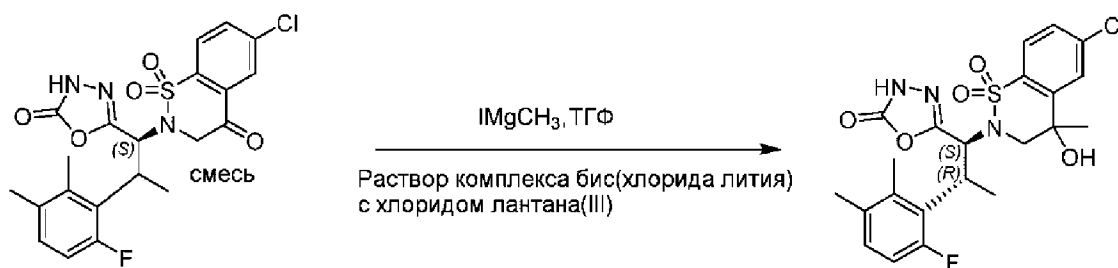
[00304] В 10 мл круглодонную колбу добавляют 6-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамид (464 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.), ДХЭ (2 мл), СВг₄ (470 мг, 1,44 ммоль, 1,5 экв.) и PPh₃ (501 мг, 1,91 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 70°C в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 6-хлор-2-(2-хлорэтил)-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4H-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]пиридин-3-сульфонамид (278 мг, 57,7%).

Стадия 9: Синтез 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[2,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00305] В 10 мл пробирку добавляют 2-(2-бромэтил)-6-хлор-N-[(1S)-2-(6-фтор-2,3-

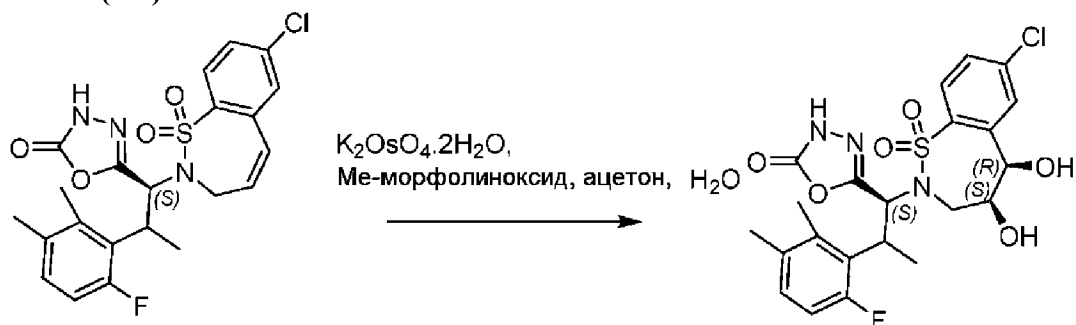
диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил) пропил]пиридин-3-сульфонамид (136 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (360 мг, 1,10 ммоль, 2 экв.), ДМФ (4,1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (150 мг, 58,2%). Продукт затем очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[2,3-е][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (33,4 мг, 60,42%). ЖХМС (ЭР, m/z):[M+H]⁺=467,05. ¹Н ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,17 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,01 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1Н), 6,75 (дд, J=12,1, 8,4 Гц, 1Н), 5,55 (дд, J=11,7, 1,9 Гц, 1Н), 4,19 (дт, J=14,7, 7,2 Гц, 1Н), 4,05 (ддд, J=15,1, 6,9, 5,6 Гц, 1Н), 3,90 (дтд, J=12,7, 7,6, 6,1 Гц, 1Н), 3,21 (дт, J=18,6, 6,3 Гц, 1Н), 2,94 (дт, J=18,6, 7,2 Гц, 1Н), 2,34 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,43 (дд, J=7,0, 1,2 Гц, 3Н).

Пример 25: 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он



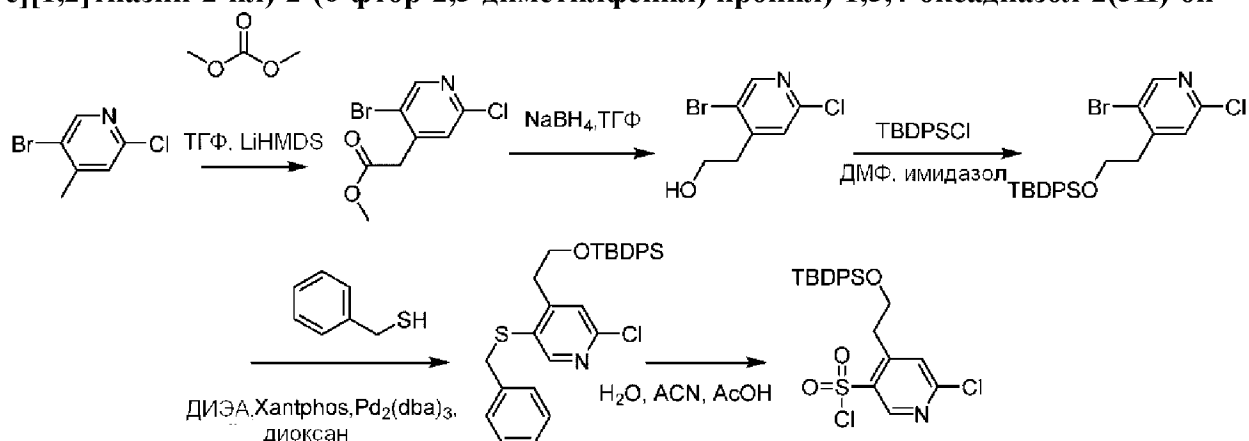
[00306] К перемешиваемой смеси **Примера 16** (20 мг, 0,042 ммоль, 1 экв.) и раствора комплекса бис(хлорида лития) и хлорида лантана(III) (81 мкл, 0,042 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (0,80 мл) добавляют йод(метил)магний (417 мкл, 0,42 ммоль, 10 экв.) по каплям при 0°C под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре под атмосферой азота. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (2 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x3 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-4-гидрокси-4-метил-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2Н-бензо[e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-он (20 мг, 97%). Неочищенный продукт (20 мг) очищают хиральной преп-ВЭЖХ. Это дает 6-хлор-2-[(1S,2R)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)-1-(5-оксо-4Н-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пропил]-4-гидрокси-4-метил-3Н-1лямбда6,2-бензотиазин-1,1-дион (3,4 мг, 16,5%). ЖХМС (ЭР, m/z):M-H= 494,05. ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,75-7,71 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,71-7,70 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,51-7,49 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,00-6,96 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1Н), 6,75-6,70 (дд, J=11,9, 8,4 Гц, 1Н), 5,63-5,60 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 3,95 (д, J=14,6 Гц, 1Н), 3,97-3,83 (д, J=14,7 Гц, 1Н), 3,78-3,63 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,22 (с, 3Н), 1,64 (с, 3Н), 1,45-1,44 (д, J=6,8 Гц, 3Н).

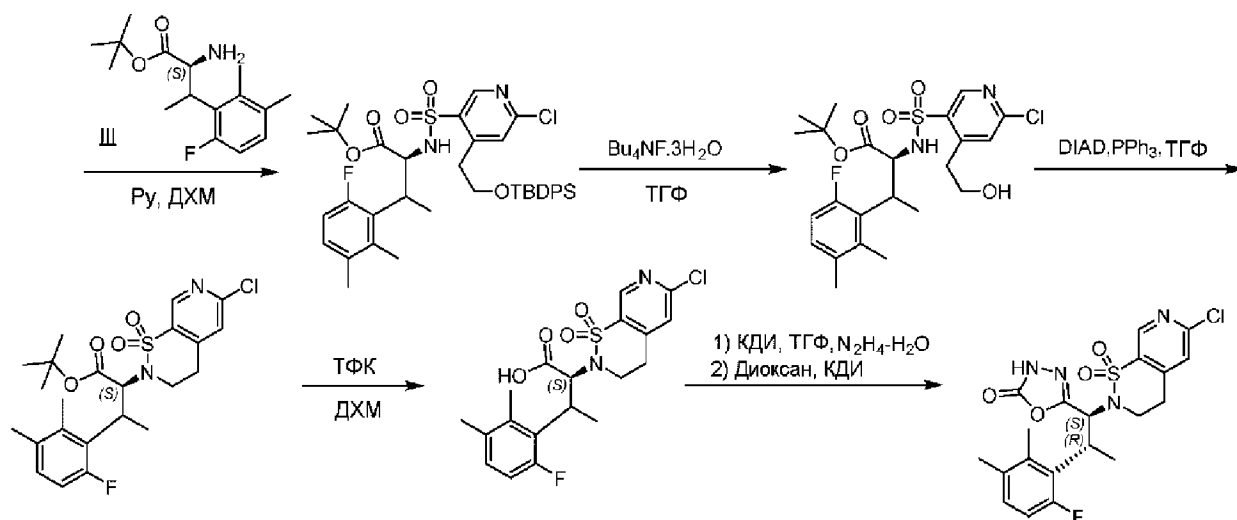
Пример 26: 5-((1S)-1-((4S,5R)-7-хлор-4,5-дигидрокси-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он



[00307] В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5-((1S)-1-(7-хлор-1,1-диоксидобензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (100 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.), ацетон (2 мл), NMO (73,5 мг, 0,63 ммоль, 3 экв.), $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (38,6 мг, 0,10 ммоль, 0,5 экв.) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают $EtOAc$ (2×10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S)-1-((4S,5R)-7-хлор-4,5-дигидрокси-1,1-диоксидо-4,5-дигидробензо[f][1,2]тиазепин-2(3H)-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (4,0 мг, 3,7%). ЖХМС (ЭР, m/z): $[M-H]^+ = 510,10$. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 7,96 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=16,9, 8,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,15-6,86 (м, 1H), 6,70 (дд, $J=12,0, 8,4$ Гц, 1H), 5,74-5,59 (м, 2H), 4,23-3,96 (м, 2H), 3,89-3,51 (м, 2H), 2,25 (д, $J=24,2$ Гц, 6H), 1,39-1,28 (м, 1H), 0,90 (с, 2H).

Пример 27: 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он





Стадия 1: Синтез метил-2-(5-бром-2-хлорпиридин-4-ил)ацетата

[00308] Раствор 3-бром-6-хлор-2-метилпиридина (5 г, 24,2 ммоль, 1 экв.) и LiHMDS (51 мл, 51 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ перемешивают в течение 1 ч при 0°C под атмосферой азота. К вышеуказанной смеси добавляют диметилкарбонат (4,3 мл, 51 ммоль, 1,5 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают 1 ч при 0°C. Реакцию гасят добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x150 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает метил-2-(5-бром-2-хлорпиридин-4-ил)ацетат (4,2 г, 46,3%).

Стадия 2: Синтез 5-бром-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-хлорпиридина

[00309] В 40 мл пробирку добавляют 2-(5-бром-2-хлорпиридин-4-ил)этанол (1,91 г, 8,1 ммоль, 1 экв.), ДМФ (38 мл), имидазол (2,20 г, 32,3 ммоль, 4 экв.) и TBDPSCl (4,20 мл, 16,2 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при 35°C в атмосфере воздуха. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-бром-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-хлорпиридин (3,66 г, 95,4%).

Стадия 3: Синтез 5-(бензилтио)-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-хлорпиридин

[00310] В 20 мл пробирку добавляют 5-бром-4-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-2-хлорпиридин (3,7 г, 7,8 ммоль, 1 экв.), диоксан (37 мл), Xantphos (450 мг, 0,8 ммоль, 0,1 экв.), Pd₂(dba)₃ (356 мг, 0,39 ммоль, 0,05 экв.) и бензилмеркаптан (1,1 мл, 9,3 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C под атмосферой азота. Полученную смесь фильтруют, фильтровальную лепешку промывают EtOAc (2x30 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5-(бензилтио)-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-хлорпиридин (1,6 г, 38,5%).

Стадия 4: Синтез 4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида

[00311] В 100 мл круглодонную колбу добавляют 5-(бензилтио)-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-хлорпиридин (1,55 г, 3 ммоль, 1 экв.), AcOH (15 мл) и H₂O (5 мл) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют N-хлорсукцинимид (1,2 г, 9 ммоль, 3 экв.) порциями при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Это дает 4-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (1,5 г, 100%).

Стадия 5: Синтез трет-бутил-(2S)-2-((4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

[00312] В 8 мл пробирку добавляют промежуточное соединение III 5-[(1S)-1-амино-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил]-3H-1,3,4-оксадиазол-2-он (500 мг, 1,8 ммоль, 1,00 экв.) и Пиридин (719 мкл, 8,9 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляют 4-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (1255 мг, 1,8 ммоль, 1 экв., 70%) в ДХМ (2 мл) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-(2S)-2-((4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-хлорпиридин)-3-сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (540 мг, 41%).

Стадия 6: Синтез трет-бутил-(2S)-2-[6-хлор-4-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноата

[00313] В 100 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-(2S)-2-(4-{2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил}-6-хлорпиридин-3-сульфонамидо)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (530 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.), ТГФ (10 мл) и ФТБА (281 мг, 1,08 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает трет-бутил-(2S)-2-[6-хлор-4-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (200 мг, 55,7%).

Стадия 7: Синтез трет-бутил-(2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат

[00314] В 10 мл пробирку добавляют трет-бутил-(2S)-2-[6-хлор-4-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-сульфонамидо]-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (20 мг, 0,04 ммоль, 1 экв.), ТГФ (1,6 мл) и PPh₃ (83,8 мг, 0,32 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре под атмосферой азота. К вышеуказанной смеси добавляют DIAD (63,3 мкл, 0,32 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение

еще 1 ч при комнатной температуре. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает трет-бутил-(2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (40 мг, 51,9%).

Стадия 8: Синтез (2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановой кислоты

[00315] В 25 мл круглодонную колбу добавляют трет-бутил-(2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутаноат (100 мг, 0,02 ммоль, 1 экв.), ДХМ (0,9 мл) и ТФК (0,3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает (2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (80 мг, 90,5%).

Стадия 9: Синтез 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

[00316] В 10 мл пробирку добавляют 2S)-2-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-3-(6-фтор-2,3-диметилфенил)бутановую кислоту (70 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.), КДИ (79,8 мг, 0,49 ммоль, 3 экв.) и ТГФ (1,4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К вышеуказанной смеси добавляют $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (23,9 мкл, 0,49 ммоль, 3 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают в течение еще 30 мин при 0°C. Смесь экстрагируют EtOAc (2x10 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1x10 мл), сушат над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. В 10 мл пробирку добавляют указанный выше неочищенный продукт, КДИ (79,8 мг, 0,49 ммоль, 3 экв.) и диоксан (0,2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc (3x5 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и выпаривают. Остаток очищают обращенной флэш-хроматографией. Это дает 5-((1S,2R)-1-(6-хлор-1,1-диоксидо-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-e][1,2]тиазин-2-ил)-2-(6-фтор-2,3-диметилфенил)пропил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (21,8 мг, 25,9%). ЖХМС (ЭР, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+=465,05$. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,72 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,02 (дд, $J=8,4, 5,7$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=12,1, 8,4$ Гц, 1H), 5,57 (дд, $J=11,8, 1,8$ Гц, 1H), 4,19 (дт, $J=14,2, 7,1$ Гц, 1H), 4,03 (дт, $J=14,2, 6,4$ Гц, 1H), 3,88 (дкв, $J=13,3, 7,4, 6,8$ Гц, 1H), 3,18 (дт, $J=18,2, 6,6$ Гц, 1H), 2,95 (дт, $J=18,1, 6,9$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,45 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример А: Активность фермента RNR

[00317] Для оценки активности фермента RNR используют сверхбыструю масс-спектрометрию (RF/MS) с использованием 384-луночного планшета и роботизированной платформы.

[00318] Раскладка планшета включает два утвержденных эталонных соединения (Триапин (3-AP) и Гидроксимочевину (HU)):

- Доза-ответ в двух экземплярах; максимальная концентрация: 5 мкМ (3-AP) и 250 мкМ (HU), полулогарифмическая

- разведения

- Спайковые лунки в трех экземплярах, произвольно нанесенные в четырех концентрациях:

- 250 мкМ, 100 мкМ, 30 мкМ и 2 мкМ для HU

- 5 мкМ, 2 мкМ, 0,6 мкМ и 0,04 мкМ для 3-AP

[00319] Сначала многокапельные трубки насыщают в течение 30 минут ферментативным раствором. Затем 30 мкл стоп-раствора распределяют в столбце 24. Затем 15 мкл фермента распределяют в столбцах 1-24. Затем проводят стадию предварительной инкубации в течение 15 минут при комнатной температуре, за которым следует распределение 15 мкл раствора субстрата (столбцы 1-24). Далее планшет инкубируют в течение 45 минут при 37°C. По 30 мкл стоп-раствора распределяют по столбцам 1-23.

[00320] Конечными параметрами ферментативных реакций являются:

- Инкубация: 37°C, 45 мин

- [CDP]: 5 мкМ; [ATP]: 1 мМ; [NADPH]: Нет

- [RNR]_{конечный}: 50 нМ с соотношением 1:1 (RNR1:RNR2).

- Конечный объем: 30 мкл

- Стоп-раствор: 6% HCOOH, содержащая 2 мкМ 15

[00321] Соединения подвергают скринингу в концентрациях до 50 мкМ, и результаты показаны в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Пр.	RF/MS - IC ₅₀
1	D
2	C
3	D
4	D
5	D
6	C
7	A
8	D
9	A
10	D
11	B
12	D

Пр.	RF/MS - IC ₅₀
13	A
14	C
15	D
16	B
17	D
18	B
19	B
20	A
21	C
22	B
23	B
24	A
25	A
26	A
27	B

A: IC₅₀ ≤ 100 нМ;

B: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 1 мкМ

C: 1 мкМ < IC₅₀ ≤ 10 мкМ

D: 10 мкМ < IC₅₀ ≤ 100 мкМ

НТ: не тестировано

Пример В: Анализ AlphaLISA

[00322] Клетки Colo320 DM (ATCC # CCL-220, полученные из колоректальной аденокарциномы человека, тип C по Dukes) высевают на 96-луночный аналитический планшет, обработанный клеточной культурой, с плотностью 50000 клеток на лунку в 200 мкл среды RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, и инкубируют при 37 градусах Цельсия в течение ночи. На следующий день, разведения тестируемых соединений добавляют непосредственно к высеянным клеткам с помощью цифрового дозатора Тесап до конечной концентрации ДМСО <0,5% и инкубируют при 37 градусах Цельсия в течение ночи (приблизительно 16 часов). На следующий день из клеток удаляют всю отбракованную культуральную среду. В каждую лунку добавляют 75 мкл 1х лизирующего буфера AlphaLISA и планшеты перемешивают на шейкере в течение 30 минут при комнатной температуре. Лизис клеток и обнаружение pCHK1 (S345) проводят с использованием реагентов, содержащихся в наборе для анализа AlphaLISA Sure Fire (Perkin Elmer # ALSU-PCHK1-A) в соответствии с инструкциями производителя. Затем 10 мкл каждого лизата переносят на белый 384-луночный аналитический планшет (Perkin Elmer #6008280). Затем в каждую лунку лизата в белом 384-луночном аналитическом планшете

добавляют 5 мкл акцепторной смеси и инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем в каждую лунку белого 384-луночного аналитического планшета при приглушенном свете добавляют 5 мкл донорной смеси и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут. Планшеты считывают на планшетном ридере, совместимом с технологией Alpha, с использованием стандартных настроек AlphaLisa.

[00323] Результаты показаны в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Пример	Alphalisa IC₅₀
1	D
2	D
3	D
4	D
5	D
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	D
12	D
13	B
14	D
15	D
16	B
17	D
18	C
19	C
20	A
21	D
22	B
23	C
24	A
25	C
26	C
27	D

A: $IC_{50} \leq 5$ мкМ;

B: 5 мкМ $< IC_{50} \leq 10$ мкМ

C: 10 мкМ $< IC_{50} \leq 50$ мкМ

D: 50 мкМ $< IC_{50}$

НТ: не тестировано

Пример С: Фармацевтические композиции

Пример С1: Парентеральная композиция

[00324] Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, подходящей для введения путем инъекции, 100 мг водорастворимой соли соединения, описанного в настоящем документе, растворяют в ДМСО, и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного солевого раствора. Смесь включают в стандартную дозированную форму, подходящую для введения путем инъекции.

Пример С2: Пероральная композиция

[00325] Чтобы приготовить фармацевтическую композицию для пероральной доставки, 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, смешивают с 750 мг крахмала. Смесь вводят в дозированную форму для перорального применения, например, в твердую желатиновую капсулу, подходящую для перорального введения.

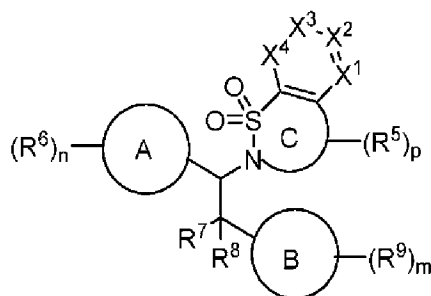
Пример С3: Сублингвальная (твердая пастилка) композиция

[00326] Чтобы приготовить фармацевтическую композицию для трансбуккальной доставки, такую как твердая пастилка, смешивают 100 мг соединения, описанного в настоящем документе, с 420 мг сахарной пудры, смешанной с 1,6 мл легкого кукурузного сиропа, 2,4 мл дистиллированной воды и 0,42 мл экстракта мяты. Смесь осторожно перемешивают и выливают в форму, получая пастилку, подходящую для буккального введения.

[00327] Примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, предназначены только для иллюстративных целей, и в некоторых вариантах осуществления, различные модификации или изменения должны быть включены в объем раскрытия и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер:



Формула (I),

где:

X¹ представляет собой N или CR¹;

X² представляет собой N или CR²;

X³ представляет собой N или CR³;

X⁴ представляет собой N или CR⁴;

R¹, R², R³ и R⁴ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Кольцо С представляет собой 4-8-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R⁵ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил или C₁-C₆аминоалкил;

или 2 R⁵ на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0-4;

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N;

каждый R⁶ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R⁶ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0-3;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил,

циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; каждый R^9 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a} ;

или два R^9 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более из дейтерия, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила;

или два R^{9a} на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0-5;

каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил,

арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, которые представляют собой оксо, галоген, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 2-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O и N.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой триазол или тетразол.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой триазол.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой тетразол.

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо А представляет собой 2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^6 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^6 независимо представляет собой дейтерий, галоген или C_1-C_6 алкил; или два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

два R^6 на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

n равно 0.

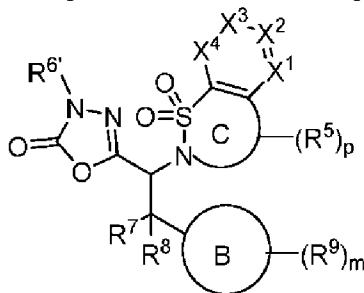
14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

n равно 1.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

n равно 2.

16. Соединение по любому из пп. 1-5 или 9-15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где соединение Формулы (I) имеет Формулу (Ia):



Формула (Ia);

где

R^{6'} представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^{6'} представляет собой водород.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X¹ представляет собой N.

19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X¹ представляет собой CR¹.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X² представляет собой N.

21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X² представляет собой CR².

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X³ представляет собой N.

23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X³ представляет собой CR³.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X⁴ представляет собой N.

25. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

X⁴ представляет собой CR⁴.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо С представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

28. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль,

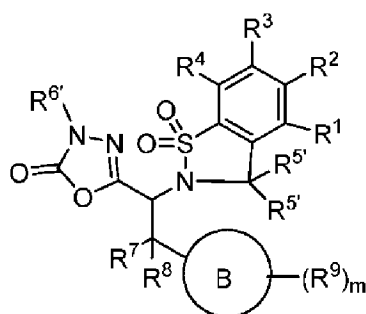
сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо С представляет собой 5-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

29. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо С представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S и N.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где соединение Формулы (I) или (Ia) имеет Формулу (Ib):



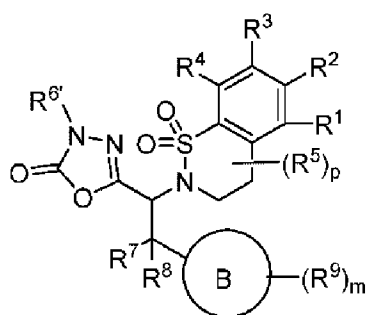
Формула (Ib);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; и

каждый $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или R^5 .

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где соединение Формулы (I) или (Ia) имеет Формулу (Ic):

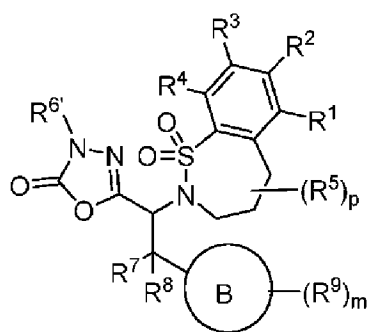


Формула (Ic);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

32. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где соединение Формулы (I) или (Ia) имеет Формулу (Id):



Формула (Id);

где

$R^{6'}$ представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

33. Соединение по любому из пп. 16-32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

$R^{6'}$ представляет собой водород.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; или 2 R^5 на одном и том же атоме углерода взяты вместе с образованием оксо.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^5 независимо представляет собой дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

p равно 0.

37. Соединение по любому из пп. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

p равно 1 или 2.

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

p равно 1.

39. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

p равно 2.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^1 представляет собой водород, галоген, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил.

44. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^2 представляет собой водород, галоген, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

46. Соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил.

47. Соединение по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

48. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород, галоген, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

49. Соединение по любому из пп. 1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил.

50. Соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R^4 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-

C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁴ представляет собой водород, галоген, -ОН, -OR^a, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил.

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

53. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁸ представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

R⁸ представляет собой водород.

57. Соединение по любому из пп. 1-56 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо В представляет собой арил или гетероарил.

58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

Кольцо В представляет собой фенил.

59. Соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -ОН, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a}; или два R⁹ на одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁹ независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -C(=O)NR^cR^d, C₁-

C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{9a}.

61. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R⁹ независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил.

62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

каждый R^{9a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил.

63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

m равно 1-3.

64. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

m равно 1 или 2.

65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или стереоизомер, выбранное из таблицы 1.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер или стереоизомер и фармацевтически приемлемый эксципиент.

67. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции по п. 66.

68. Способ ингибирования рибонуклеотидредуктазы у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера, или фармацевтической композиции по п. 66.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что ингибирование рибонуклеотидредуктазы происходит в опухолевой клетке у субъекта, нуждающегося в этом.

70. Способ лечения опухоли или опухолевых клеток у субъекта, включающий введение соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера в количестве, достаточном для индукции репликационного стресса в опухоли или опухолевых клетках; и введение терапевтического агента, таргетирующего рак; где опухоль или опухолевые клетки имеют сигнатуру эхДНК; и где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается.

71. Способ лечения опухоли или опухолевых клеток, ассоциированных с эхДНК, включающий введение соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера субъекту, у которого выявлена

опухоль или опухолевые клетки, имеющие эхДНК, где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается в результате лечения.

72. Способ по п. 71, где способ дополнительно включает введение терапевтического агента, таргетирующего рак.

73. Способ по п. 72, где терапевтический агент, таргетирующий рак, ингибирует ген или генный продукт, содержащийся в эхДНК в опухоли или опухолевых клетках.

74. Способ лечения опухоли или опухолевых клеток у субъекта, включающий введение соединения по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или стереоизомера в количестве, достаточном для индукции репликационного стресса в опухоли или опухолевых клетках, где опухоль или опухолевые клетки содержат эхДНК или имеют сигнатуру эхДНК; и где рост или размер опухоли или рост или количество опухолевых клеток снижается.

По доверенности