



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112117** (13) **C2**
(51) МПК**C07C 307/08** (2006.01)**A61K 31/18** (2006.01)**A61K 31/277** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 13560	(72) Винахідник(и):	Казута Юджі (JP/JP),
(22) Дата подання заявки:	17.06.2013		Ватанабе Тору (JP/JP),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2016		Сорімачі Кейічі (JP/JP),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/662626, 61/709737, 61/751331		Саїто Мінако (JP),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.06.2012, 04.10.2012, 11.01.2013		Кіта Йоїчі (JP/JP),
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US	(73) Власник(и):	ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.,
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.04.2015, Бюл.№ 8		4-6-10, Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2016, Бюл.№ 14	(74) Представник:	1128088, Japan (JP)
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/JP2013/066623, 17.06.2013		Бондаренко Ольга Миколаївна, реєстр.
		(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	№308
			WO 2010/115952 A1, 14.10.2010
			JP 2011-523656 A, 18.08.2011
			US 3383414 A, 14.05.1968
			JP 2006-508016 A, 09.03.2006
			CN 1 807 419 A, 26.07.2006

(54) ІНДАНСУЛЬФАМІДНА ПОХІДНА**(57) Реферат:**

Індансульфамідні похідні або їх фармацевтично прийнятна сіль, такі як N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід, N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід, (+)-N-(2,2,4,6,7-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамід, що характеризуються дією покращення індексу тяжкості нападу (бал) на мишачій моделі кіндлінгу. Таким чином, сполуки або їх сіль придатні як лікарський засіб для лікування епілепсії.

UA 112117 C2

Галузь техніки

[0001] Даний винахід стосується нових індансульфамідних похідних та протиепілептичного лікарського засобу, що містить їх.

Рівень техніки

5 [0002] Епілепсія являє собою один з найбільш поширених розладів центральної нервової системи, та у світі налічується понад 50 мільйонів хворих. Згідно з визначенням ВООЗ епілепсія являє собою "хронічне захворювання головного мозку різної етіології, що характеризується повторюваними нападами (епілептичними нападами) внаслідок надлишкових електричних розрядів нейронів головного мозку, які супроводжуються низкою клінічних та лабораторних проявів".

10 [0003] У якості епілептичних нападів відомі, наприклад, парціальні напади, такі як прості парціальні напади, складні парціальні напади, та вторинні генералізовані напади, абсанси, міоклонічні напади, тонічні напади, клонічні напади, тонічні напади, тоніко-клонічні напади, атонічні напади, синдром Веста та синдром Леннокса-Гасто.

15 Основним напрямком лікування епілепсії є фармакотерапія із застосуванням протиепілептичних засобів (AED). Метою лікування епілепсії є усунення нападів та попередження побічних дій у ході лікування. Лікування за допомогою протиепілептичних засобів починають, в основному, з одного лікарського засобу.

20 Для терапії за допомогою одного лікарського засобу зазвичай підбирають два або три види лікарських засобів по черзі. Якщо монотерапія не є успішною, застосовується політерапія.

У приблизно 70 % пацієнтів з епілепсією, що знову з'явилася, при застосуванні монотерапії очікується ремісія нападів.

Однак, відомо, що у 30 відсотків пацієнтів, що залишилися, фармакотерапія, в тому числі політерапія, не може контролювати епілептичні напади.

25 [0004] Прикладами протиепілептичних засобів, що випускаються, є карбамазепін, етосуксимід, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, вальпроат натрію, зонісамід, фелбамат, габапентин, ламотриджин, топірамат, тіагабін, леветирацетам, окскарбазепін, ескарибазепін, прегабалін, лакозамід, руфінамід, триметадіон, сультіам, ацетазоламід, вігабатрин, похідні бензодіазепіну (клоназепам, клобазам, нітразепам, діазепам), перампанел, ретигабін тощо (непатентна

Джерела інформації: 1).

Ці відомі протиепілептичні засоби впливають шляхом інгібування гіперзбудливості нейронів.

35 Однією з серйозних проблем при терапії за допомогою протиепілептичних засобів є токсичність внаслідок їх інгібіторної дії на неврологічну функцію (запаморочення, ністагм, диплопія, сонливість, блювання, атаксія, психологічний симптом, втома та безвольність тощо).

Більшість цих традиційних протиепілептичних засобів характеризуються побічними діями з дозозалежним ефектом, та це є серйозною проблемою, що веде до обмеження вибору терапевтичних засобів та їх дози.

40 Побічні дії також погіршують якість життя пацієнтів з епілепсією, оскільки вимагають довгострокового введення дози.

[0005] Таким чином, затребуваними є лікарські засоби, які є кращими в різниці між ефективною дозою та нейротоксичними дозами.

Що стосується 1-індансульфамідів, то низькомолекулярні сполуки відомі у наступній патентній літературі 1 та 2, а також непатентній літературі 2.

45 Перелік бібліографічних посилань

Патентна

Джерела інформації:

[0006] Патентна

Джерела інформації: 1: патент США № 3383414.

50 Патентна

Джерела інформації: 2: патент США № 3709677.

Непатентна

Джерела інформації:

[0007] Непатентна

55 Джерела інформації: 1: Shrivastava et al., "An overview on antiepileptic drugs" Drug Discoveries & Therapeutics., Vol. 6, No. 4, pp. 178-193, 2012.

Непатентна

Джерела інформації: 2: Claudiu T. Supuran et al., "Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors", Bioorg. Med. Chem., Vol. 21, 1379-1385, 2013.

60 Короткий опис винаходу

Технічна проблема

[0008] Метою даного винаходу є одержання нової сполуки, що характеризується дією щодо покращення індексу (балу) тяжкості нападу на мишачій моделі кіндлінгу.

Рішення проблеми

5 [0009] Мишача модель корнеального кіндлінгу відома як проста та ефективна експериментальна модель епілепсії. (Epilepsy Research Vol. 92, 2010, p163-169). Автори даного винаходу продовжують скринінг з використанням моделі тварин з кіндлінгом в якості моделі епілепсії. При цьому автори даного винаходу також продовжують інтенсивні дослідження зі зниження нейротоксичного ефекту.

10 В результаті цих досліджень автори даного винаходу виявили, що нові 1-індансульфамідні сполуки характеризуються сильним інгібіторним ефектом щодо епілепсії, та досягли цілей даного винаходу.

[0010] А саме, даний винахід стосується:

[1] сполуки, або її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи:

- 15 1) N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 2) N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 3) (+)-N-(2,2,4,6,7-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 4) N-[(1S*)-5-ціано-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 5) (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 20 6) (-)-N-(7-хлор-2,2,4-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 7) (-)-N-(7-хлор-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 8) (-)-N-(7-хлор-2,2,6-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 9) (+)-N-(5-хлор-2,2,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 10) N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 25 11) N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 12) N-[(1S*)-2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 13) N-[(1S*)-7-(дифторметил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 14) N-[(1R*,2R*)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 15) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 30 16) (+)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 17) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,5-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 18) (+)-N-[(1R*,2R*)-4-хлор-7-фтор-2-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду,
- 19) (+)-N-(7-хлор-4-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 20) (±)-N-(5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 35 21) (-)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 22) (+)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 23) (+)-N-(7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 24) (±)-N-(5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 25) (-)-N-(4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 40 26) (+)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 27) (-)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 28) (-)-N-(5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 29) N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 30) (+)-N-(7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 45 31) (+)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 32) (-)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 33) N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду

та

34) (-)-N-(4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду;

50 [2] сполуки, або її фармацевтично прийнятної солі, вибраної з групи:

- 1) N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 2) N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 3) (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 4) (-)-N-(7-хлор-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
- 55 5) N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 6) N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 7) N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
- 8) N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду

та

- 60 9) (-)-N-(4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду;

[3] N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду або його фармацевтично прийнятної солі;

[5] (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду або його фармацевтично прийнятної солі;

5 [6] N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду або його фармацевтично прийнятної солі;

[7] N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду або його фармацевтично прийнятної солі;

10 [8] N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду або його фармацевтично прийнятної солі; та

[9] фармацевтичної композиції для лікування епілепсії, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль згідно з будь-якою з вищенаведених [1]–[3] та [5]–[8].

Корисні ефекти винаходу

15 [0011] Сполуки або їх фармацевтично прийнятна сіль згідно з даним винаходом характеризуються ефектом пригнічення нападу (ED_{50}) на мишачій моделі кіндлінгу. Таким чином, сполуки за даним винаходом можна застосовувати в якості терапевтичного засобу для лікування епілепсії.

Короткий опис графічних матеріалів

20 [0012] Фіг. 1 являє собою графік, на якому показаний результат тестового прикладу 2 при введенні сполуки з прикладу 1.

Фіг. 2 являє собою графік, на якому показаний результат тестового прикладу 2 при введенні сполуки з прикладу 11.

Фіг. 3 являє собою графік, на якому показаний результат тестового прикладу 2 при введенні сполуки з прикладу 6.

25 Опис варіантів здійснення

[0013] Даний винахід детально описано нижче.

[0014] Хоча поліморфи кристалів сполуки можуть бути присутніми, сполука не є обмеженою яким-небудь з поліморфів та може бути присутньою у вигляді монокристалічної форми або суміші монокристалічних форм. Сполука також включає некристалічну форму.

30 Крім того, сполука згідно з даним винаходом може утворювати фармацевтично прийнятну сіль або різні сольвати.

[0015] Далі пояснюються значення виразів, символів тощо, описаних у даному описі.

[0016] "Фармацевтично прийнятна сіль" у даному описі конкретно не обмежена, крім того, що вона утворює сіль сполуки та є фармацевтично прийнятною.

35 [0017] Сольват означає стан, при якому розчинник, використовуваний у реакції або у кристалізації, включається в кристал без утворення ковалентного зв'язку з молекулою або іоном сполуки. Приклади сольвату являють собою гідрат, етанолат тощо.

40 [0018] Сполуки вихідних речовин, проміжні сполуки та різні реагенти, використовувані при одержанні сполуки, можуть утворювати солі або сольвати, при цьому всі вони варіюють залежно від вихідної речовини, використовуваного розчинника тощо, та вони конкретно не обмежені, крім того, що вони не інгібують реакцію. Також, використовуваний розчинник варіює в залежності від вихідної речовини, реагенту тощо, та конкретно не обмежений, крім того, що він не інгібуює реакцію і, безумовно, певною мірою розчиняє вихідну речовину. Коли сполуки одержують у вигляді вільних форм, їх можна перетворювати на прийнятні солі або сольвати з допомогою традиційних способів.

45 [0019] Різні ізомери сполук або проміжних сполук за даним винаходом (такі як геометричні ізомери, оптичні ізомери, ротамери, стереоізомери, таутомери тощо) можна очищати та виділяти із застосуванням звичайних способів розділення, наприклад, рекристалізації, утворення діастереомерних солей, ферментативного розділення та різних хроматографічних способів (такі як тонкошарова хроматографія, колонкова хроматографія та газова хроматографія).

50 [0020] Сполуки або їх фармацевтично прийнятні солі можна складати за допомогою традиційних способів, а приклади готових лікарських форм включають пероральні складки (такі як таблетки, гранули, порошки, капсули та сиропи), ін'єкційні розчини (для внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення та внутрішньочеревинного введення) та препарати для зовнішнього застосування (такі як складки для трансдермальної абсорбції (такі як мазі та пластирі), назальні препарати та супозиторії).

60 [0021] Пероральні тверді складки, такі як таблетки, капсули, гранули та порошки зазвичай можуть містити від 0,001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,01 до 90 ваг. % тощо сполук або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0022] При виробництві твердих пероральних складів таблетки, гранули, порошки та капсули можна одержувати шляхом додавання розріджувачів, зв'язуючих, розпушувачів, змащувальних речовин, барвників тощо до сполук або їх фармацевтично прийнятних солей та, при необхідності, обробки за допомогою традиційних способів. Ці склади при необхідності також

можна покривати плівкою.
[0023] Приклади розріджувачів включають лактозу, кукурудзяний крохмаль та мікрокристалічну целюлозу, приклади зв'язуючих включають гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу, а приклади розпушувачів включають карбоксиметилцелюлозу кальцію та кроскармелозу натрію.

[0024] Приклади змащувальних речовин включають стеарат магнію та стеарат кальцію, а приклади барвників включають оксид титану.

[0025] Приклади засобів для покриття плівкою включають гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та метилцелюлозу.

[0026] Безумовно, будь-які допоміжні речовини, описувані вище, не обмежені цими прикладами.

[0027] При виробництві ін'єкційних розчинів (для внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення та внутрішньочеревинного введення) їх можна одержувати шляхом додавання регуляторів pH, буферів, суспендуючих засобів, солюбілізуючих засобів, антиоксидантів, консервантів (антисептиків), засобів для регулювання тонічності тощо до сполук або їх фармацевтично прийнятних солей та, при необхідності, обробки за допомогою традиційних способів. Також шляхом ліофілізації можна одержувати ліофілізовані склади, що підлягають розчиненню перед застосуванням. Ці ін'єкційні розчини можна вводити, наприклад, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово.

[0028] Приклади регуляторів pH та буферів включають органічні кислоти або неорганічні кислоти та/або їх солі, приклади суспендуючих засобів включають метилцелюлозу, полісорбат 80 та карбоксиметилцелюлозу натрію, приклади солюбілізуючих засобів включають полісорбат 80 та поліоксіетиленсорбітану монолаурат, приклади антиоксидантів включають α -токоферол, приклади консервантів включають метилпарагідроксибензоат та етилпарагідроксибензоат, а приклади засобів для регуляції тонічності включають глюкозу, хлорид натрію та маніт; однак, безумовно, допоміжні речовини не обмежені цими прикладами.

[0029] Ці ін'єкційні розчини зазвичай можуть містити від 0,00001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,0001 до 90 ваг. % сполук або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0030] При виробництві препаратів для зовнішнього застосування склади для трансдермальної абсорбції (такі як мазі та пластирі), назальні краплі, супозиторії тощо можна одержувати шляхом додавання основних матеріалів і, при необхідності, емульгаторів, консервантів, регуляторів pH, барвників тощо, описаних вище, до сполук або їх фармацевтично прийнятних солей та обробки за допомогою традиційних способів.

[0031] В якості основних матеріалів можна застосовувати традиційно використовувані різні сировинні матеріали для фармацевтичних препаратів, квазілікарських засобів, косметичних засобів тощо, та приклади включають сировинні матеріали, такі як тваринні масла та рослинні олії, мінеральні масла, складноефірні синтетичні масла, воски, вищі спирти та очищена вода.

[0032] Ці препарати для зовнішнього застосування зазвичай можуть містити від 0,00001 до 99,5 ваг. %, переважно від 0,0001 до 90 ваг. % сполук або їх фармацевтично прийнятних солей.

[0033] Дозування лікарського препарату згідно з даним винаходом, як правило, варіює в залежності від симптому, віку, статі, ваги тощо, але вважається прийнятним, якщо це дозування є достатнім для одержання необхідного ефекту. Наприклад, для дорослого використовують дозування від приблизно 0,1 до 5000 мг (переважно від 0,5 до 1000 мг, більш переважно від 1 до 600 мг) в день у вигляді однієї дози протягом одного або декількох днів або у вигляді 2-6 розділених доз за один день.

[0034] Даний винахід також включає мічені ізотопом сполуки, та такі сполуки є такими самими, як сполуки, за винятком того, що один або декілька атомів заміщені атомом (атомами) з атомною масою або масовим числом, відмінним від атомної маси або масового числа, які зазвичай зустрічаються у природі. Ізотопи, які можна включити у сполуки, являють собою, наприклад, ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, сірки та хлору, та вони включають ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{32}P та ^{35}S .

[0035] Сполуки або їх фармацевтично прийнятні похідні (такі як солі), що містять вищеописані ізотопи та/або інші ізотопи, знаходяться у межах формули винаходу даного опису. Мічені ізотопом сполуки за даним винаходом, наприклад, сполуки, у які включені радіоізотопи, такі як ^3H та/або ^{14}C , придатні для аналізів щодо розповсюдження у тканинах у якості лікарських препаратів та/або субстратів. Вважається, що застосовуваними є ^3H та ^{14}C , внаслідок їх легкості

в одержанні та виявленні. Вважається, що ізомери ^{11}C та ^{18}F є застосовуваними для PET (позитронно-емісійної томографії), та всі ці ізомери є застосовуваними для візуалізації мозку. Заміщення більш важкими ізомерами, такими як ^2H , дає певні терапевтичні переваги, такі як підвищення часу напівжиття *in vivo* внаслідок більш високої метаболічної стабільності або

5 зниження необхідної дози, та, відповідно, вважається, є застосовуваним за певних обставин. Мічені ізомером сполуки можна постійно одержувати шляхом здійснення процедур, розкритих у прикладах, із застосуванням легкодоступних мічених ізомером реагентів замість реагентів, не мічених ізомером.

[0036] Сполуки можна застосовувати в якості хімічних зондів для захоплення цільових білків серед біоактивних низькомолекулярних сполук. А саме, сполуку можна перетворювати на зонд для афінної хроматографії, фотоафінний зонд тощо шляхом введення групи для маркування, лінкеру тощо у фрагмент, який не є структурним фрагментом, необхідний для прояву активності сполуки, за допомогою методики, описаної в J. Mass Spectrum. Soc. Jpn., Vol. 51, No. 5, 2003, pp. 492-498 або WO 2007/139149 тощо.

[0037] Приклади маркувальних груп, лінкерів тощо, застосовуваних для хімічних зондів, включають групи, показані в групі, що складається з (1)-(5) нижче:

(1) білок-маркувальних груп, таких як фотоафінні маркувальні групи (такі як бензоїльна група, бензофенонова група, азидогрупа, карбонілазидогрупа, діазиридинова група, енонова група, діазогрупа та нітрогрупа) та хімічні афінні групи (такі як кетонна група, в якій α -вуглецевий атом заміщений атомом галогену, карбаміоїльна група, складноефірна група, алкілтіогрупа, акцептори Міхаеля, такі як α,β -ненасичені кетони та складні ефіри, та епоксидна група),

(2) лінкерів, що розщеплюються, таких як -S-S-, -O-Si-O-, моносахариди (такі як глюкозна група та галактозна група) або дисахариди (такі як лактоза), та олігопептидні лінкери, що розщеплюються за допомогою ферментативних реакцій,

(3) груп-міток для fish-аналізу, таких як біотин та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4H-3а, 4а-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл) пропіонільна група,

(4) виявлених маркерів, таких як групи з радіоізотопною міткою, такою як ^{125}I , ^{32}P , ^3H та ^{14}C ; групи для флуоресцентного мічення, такі як флуоресцеїн, родамін, дансил, умбеліферон, 7-нітрофуразаніл та 3-(4,4-дифтор-5,7-диметил-4H-3а, 4а-діаза-4-бора-s-індацен-3-іл) пропіонільна група; хемілюмінесцентні групи, такі як люциферин та люмінол; та іони важких металів, такі як іони металів-лантаноїдів та іони радію; або

(5) груп, пов'язаних з твердофазними носіями, такими як скляні гранули, скляні основи, титраційні мікропланшети, агарозні гранули, агарозні основи, полістиролові гранули, полістиролові основи, поліамідні гранули та поліамідні основи.

[0038] Зонди, одержані шляхом введення маркувальних груп тощо, вибраних з групи, що складається з (1)-(5) вище, у сполуки згідно зі способом, описаним у вищенаведених документах тощо, можна використовувати в якості хімічних зондів для виявлення мічених білків, застосовуваних, наприклад, для пошуку цілей для нових лікарських засобів.

Приклади

[0039] Сполуки можна одержувати, наприклад, за допомогою способів, описаних у прикладах нижче, та ефекти сполук можна підтверджувати за допомогою способів, описаних у тестових прикладах нижче. Однак, ці способи є ілюстративними, та їх можна змінювати без відступу від обсягу даного винаходу, та даний винахід, у будь-якому випадку, не обмежений наступними конкретними прикладами.

[0040] Сполуки, з якими пов'язані назви публікацій тощо, були одержані згідно з цими публікаціями тощо.

[0041] Всі скорочення, використовувані у даному описі, є традиційними, відомими фахівцям у даній галузі техніки. У нижченаведених прикладах використані наступні скорочення.

AcOEt: етилацетат.

BAST: біс(2-метоксіетил)аміносірки трифторид.

Bn: бензил.

Woc: т-бутоксикарбоніл.

DCM: дихлорметан.

DMF: N, N-диметилформамід.

DMSO: диметилсульфоксид.

^1H -ЯМР: спектрометрія протонного ядерного магнітного резонансу.

HPLC: високоефективна рідинна хроматографія.

I.D.: внутрішній діаметр.

LC-MS: рідинна хроматографія з мас-спектрометрією.

m-: мета-.

n-: нормальний-.

NBS: N-бромсукцинімід.

o-: орто-.

5 p-: пара-.

PPTS: п-толуолсульфонат піридинію.

Selectfluor™: N-фтор-N'-хлорметил-триетилендіамін-біс(тетрафторборат).

t-: третинний-.

TBS: т-бутилдиметилсиліл.

10 TEA: триетиламін.

THF: тетрагідрофуран.

THP: тетрагідропіран.

Z(Cbz): бензилоксикарбоніл.

15 [0042] "Кімнатна температура" у наступних прикладах та прикладах щодо одержання, як правило, відноситься до від приблизно 10°C до приблизно 35°C. "%" означає ваг. %, якщо не зазначено інше. Співвідношення розчинників при хроматографії на силікагелі показує об'ємне співвідношення розчинників, що підлягають змішуванню.

[0043] Хімічні зсуви в спектрах протонного ядерного магнітного резонансу реєстрували в одиницях δ (ppm) щодо тетраметилсилану, а константи взаємодії записували в герцах (Гц).

20 Патерни позначені як s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, m: мультиплет, brs; широкий синглет.

[0044] Оптичне розділення сполук здійснювали за допомогою HPLC-системи GILSON (насос; основний насос моделі 305, додатковий насос моделі 306, головка насоса 50SC, динамічний міксер моделі 811D/A, манометричний модуль моделі 806, УФ-детектор; детектор ультрафіолетового та видимого діапазонів моделі 155, інжектор, пристрій для відбору фракцій; модель 215, колонка; вибрана з DAICEL CHIRALPAK® AD-H, IA, IB, IC, ID, IE, IF, DAICEL CHIRALCEL®, OD-H, OJ-H, 20 мм I.D.x250 мм).

Після виявлення фракцій за допомогою УФ-детектора оптичне обертання (+/-) вимірювали з використанням детектора оптичного обертання (OR-2090, JASCO, ртутно-ксенонова (Hg-Xe) 30 лампа, 150 Вт).

Що стосується хроматографії, то при описанні колонкової хроматографії на силікагелі використовували систему для паралельної препаративної хроматографії YAMAZEN (колонка: колонка YAMAZEN Hi-Flash™ (силікагель), розмір; S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) або 3L (46×130 мм)), сферичний силікагель для хроматографії PSQ 60B™ від FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD., силікагель для хроматографії BW-300™ від Fuji Silysia Chemical Co., Ltd., Wakogel® C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) або силікагель 60 (70-230 меш) від Merck Ltd. Японія.

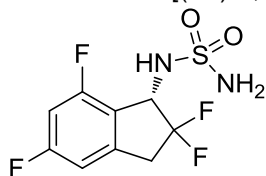
Також, при описанні колонкової хроматографії на NH-силікагелі використовували систему для паралельної препаративної хроматографії YAMAZEN (колонка: колонка YAMAZEN Hi-Flash™ (аміносилікагель), розмір S (16×60 мм), M (20×75 мм), L (26×100 мм), 2L (26×150 мм) або 3L (46×130 мм)) або NH-СИЛІКАГЕЛЬ (200-350 меш) від FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD.

У номенклатурі сполук у даному описі (\pm) та (RS) представляють рацемічну суміш, а (+)-, (-)-, (R) та (S) представляють (+), (-), (R) та (S) конфігурації енантіомерів, відповідно. При цьому "*" в стеричній конфігурації показує відносну конфігурацію, та якщо не зазначено конкретно, це 45 означає певний енантіомер.

Крім того, позначення "(1R*,2R*)" буде являти взаємовідношення між хіральними центрами в контексті відносної конфігурації, тобто конкретного енантіомеру, що характеризується конфігурацією (1R, 2R) або (1S, 2S).

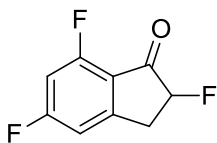
[0045] Приклад 1

50 Синтез N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



(1)

Синтез 2,5,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



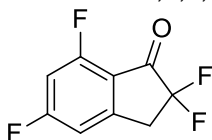
Selectfluor™ (1,16 г, 3,27 ммоль) додавали до розчину 5,7-дифтор-1-інданону (номер за CAS 84315-25-3, 500 мг, 2,97 ммоль) в MeOH (20 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин та охолоджували до кімнатної температури. Потім розчинник відганяли при зниженому тиску. Залишок обробляли DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Потім розчинник відганяли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeCN (10 мл) та 5 н HCl (5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім концентрували в вакуумі. Залишок розділяли між AcOEt та H₂O. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі з одержанням названої сполуки (547 мг, 2,94 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,11-3,36 (m, 1H) 3,49-3,77 (m, 1H) 5,10-5,40 (m, 1H) 6,82 (td, J=9,0, 1,9 Гц, 1H) 6,90-7,04 (m, 1H).

[0046] (2)

Синтез 2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



Додавали т-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (1,00 мл, 4,35 ммоль) до розчину продукту, одержаного у прикладі 1-(1) (540 мг, 2,90 ммоль), та TEA (1,21 мл, 8,70 ммоль) в DCM (20 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім до реакційної суміші додавали діетиловий ефір та насичений водний Na₂CO₃ та розділяли шари. Органічний шар послідовно промивали 1 н HCl, насиченим водним Na₂CO₃ та сольовим розчином та сушили над Na₂SO₄. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок сушили при зниженому тиску.

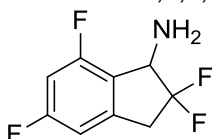
Залишок розчиняли в MeCN (20 мл), та додавали Selectfluor™ (1,13 г, 3,19 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування суміші при тій самій температурі протягом 11 годин розчинник відганяли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (колонка Yamazen HI-FLASH™ з силікагелем розміру L, 20 мл/хв, градієнт 10 %-50 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (532 мг, 2,61 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,57 (t, J=12,4 Гц, 2H) 6,74-6,94 (m, 1H) 6,95-7,08 (m, 1H).

[0047] (3)

Синтез 2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну



Ацетат амонію (4,27 г, 55,4 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 1-(2) (377 мг, 1,85 ммоль), в ізопропанолі (16 мл) при кімнатній температурі та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Ціаноборгідрид натрію (348 мг, 5,54 ммоль) додавали до реакційної суміші та перемішували зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали AcOEt та 2 н NaOH та розділяли шари. Органічний шар концентрували в вакуумі. До залишку додавали воду та розділяли між AcOEt та 1 н HCl. Водний шар підлужували 2 н NaOH та екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, випарювали та сушили з одержанням названої сполуки у вигляді жовтого масла (210 мг, 1,02 ммоль).

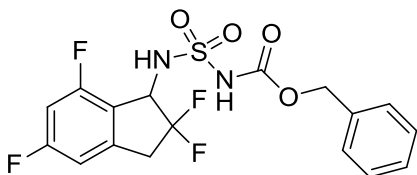
ESI-MS; маса/заряд 206 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,26-3,55 (m, 2H) 4,59 (dd, J=13,3, 5,3 Гц, 1H) 6,61-6,86 (m, 2H).

[0048] (4)

Синтез бензил-N-(2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамоїлкарбамату



До розчину в DCM (10 мл) продукту, одержаного у прикладі 1-(3) (200 мг, 0,975 ммоль), при кімнатній температурі додавали [(бензилокси)карбоніл]{[4-(диметиліміно)піридин-1(4Н)-іл]сульфоніл}амід (номер за CAS 1037211-09-8, 654 мг, 1,95 ммоль, одержаний згідно зі способом, описаним в WO2008083248) та TEA (0,545 мл, 3,90 ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 24 годин зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали AcOEt та 1 н HCl. Шари розділяли та органічний шар сушили над MgSO₄ та випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (силікагель, 30 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (316 мг, 0,755 ммоль).

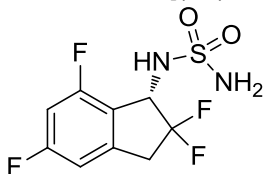
ESI-MS; маса/заряд 441 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,25-3,54 (m, 2H) 5,14-5,38 (m, 3H) 5,72 (br, s, 1H) 6,72 (t, J=9,4 Гц, 1H) 6,79 (d, J=7,8 Гц, 1H) 7,30-7,46 (m, 5H).

[0049] (5)

Синтез N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



Паладій на вуглеці (10 ваг/ваг %, 30 мг, 0,028 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 1-(4) (310 мг, 0,741 ммоль), в MeOH (5 мл) та AcOEt (5 мл) при 25 °С. Одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері Н₂. AcOEt додавали до реакційної суміші та фільтрували через Celite® для видалення паладію на вуглеці. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (колонка Yamazen HI-FLASH™ з силікагелем розміру М, 10 мл/хв, градієнт 30 %-70 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді рацемату (181 мг, 0,637 ммоль).

Оптичне розділення одержаного рацемату (180 мг, 0,633 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D.x250 мм, 10 мл/хв, 15 % EtOH у гексані) з одержанням S-форми названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (76 мг, 0,267 ммоль, 98 % е.н.), яку елюювали другою з 2 ізомерів з часом утримання 44 хвилини.

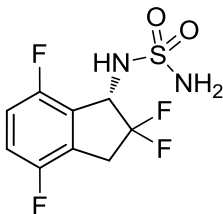
ESI-MS; маса/заряд 307 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,32-3,60 (m, 2H), 4,70 (brs, 2H), 4,93(d, J=9,3 Гц, 1H), 5,30 (q, J=9,3 Гц, 1H), 6,70-6,86 (m, 2H).

[0050] Приклад 2

Синтез N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



Названу сполуку (2,13 г, 7,49 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 4,7-дифтор-1-інданону (номер за CAS 130408-16-1, 6,15 г, 36,6 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1.

ESI-MS маса/заряд: 307[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

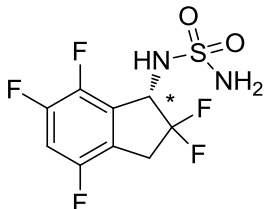
δ(ppm): 3,33-3,63 (m, 2H), 4,73 (br.s., 2H), 5,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,35 (q, J=9,8 Гц, 1H), 6,92-7,16 (m, 2H).

Оптичне розділення одержаного рацемату (180 мг, 0,633 ммоль) проводили шляхом HPLC

(CHIRALCEL™ OD-H, 20 мм I.D.x 250 мм, 15 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (1S)-форми названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (45 мг, 0,158 ммоль, 99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів. У результаті аналізу за допомогою DAICEL CHIRALCEL™ OD-H (4,6 мм I.D.x 150 мм, 15 % EtOH у гексані, 1 мл/хв) оптичний ізомер показав час утримання 12 хвилин.

[0051] Приклад 3

Синтез (+)-N-(2,2,4,6,7-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (73 мг, 0,242 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 4,6,7-трифтор-1-інданону (номер за CAS 1260008-80-7, 250 мг, 1,34 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1.

Оптичне розділення одержаного рацемату (70 мг, 0,232 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IC, 20 мм I.D.x 250 мм, 10 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми названої сполуки (31 мг, 0,103 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали першою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 40 хвилин.

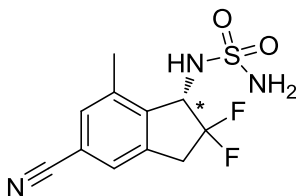
ESI-MS; маса/заряд: 325[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

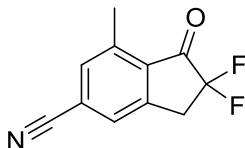
δ (ppm): 3,34-3,61 (m, 2H), 4,78 (brs, 2H), 5,14 (brs, 1H), 5,29-5,48 (m, 1H), 6,89-7,04 (m, 1H).

[0052] Приклад 4

Синтез N-[(1S*)-5-ціано-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



(1) Синтез 2,2-дифтор-7-метил-1-оксо-2,3-дигідро-1H-інден-5-карбонітрилу



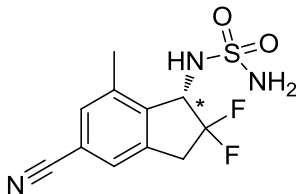
Названу сполуку (600 мг, 2,90 ммоль) одержували з 7-метил-1-оксоіндан-5-карбонітрилу (номер за CAS 1337833-67-6, 1,00 г, 5,84 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(1) та 1-(2).

ESI-MS; маса/заряд: 208[M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,71 (s, 3H), 3,57 (t, J=12,8 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

[0053] (2) Синтез N-[(1S*)-5-ціано-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



Названу сполуку (59,0 мг, 0,205 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту прикладу 4-(1) (157 мг, 0,759 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(3) - 1-(5).

Оптичне розділення одержаного рацемату (59,0 мг, 0,205 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IF, 20 мм I.D.x 250 мм, 20 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням названої сполуки (23,4 мг, 0,081 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 41 хвилина.

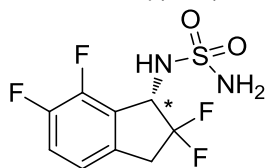
ESI-MS; маса/заряд: 310[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,42 (s, 3H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,47-3,63 (m, 1H), 4,86-4,97 (m, 1H), 6,85 (brs, 2H), 7,58-7,70 (m, 3H).

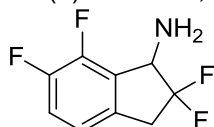
[0054] Приклад 5

Синтез (-)-N-(2,2,6,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



5

(1) Синтез 2,2,6,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну



4-Бром-2,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он (2,30 г, 8,68 ммоль) одержували з 4-бром-6,7-дифтор-1-інданону (номер за CAS 881189-76-0, 2,45 г, 9,92 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(1). 4-Бром-2,2,6,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-он (1,80 г, 6,38 ммоль) одержували з 4-бром-2,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (2,30 г, 8,68 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(2).

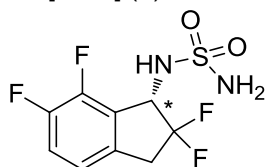
Гідроксиламіну гідрохлорид (0,90 г, 12,8 ммоль) додавали до розчину 4-бром-2,2,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (1,80 г, 6,38 ммоль) в EtOH (10 мл) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш концентрували в вакуумі.

Залишок послідовно промивали DCM та водою та сушили в вакуумі. До розчину залишку в MeOH (20 мл) додавали конц. H_2SO_4 (0,6 мл) та паладій на вуглеці (90 мг).

Суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі в атмосфері H_2 . Паладій на вуглеці відфільтровували та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням названої сполуки (700 мг, 3,41 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 206[M+H]⁺

[0055] (2) Синтез (-)-N-(2,2,6,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (120 мг, 0,423 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 5-(1) (700 мг, 3,41 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(3) - 1-(5).

Оптичне розділення одержаного рацемату (110 мг, 0,387 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IC, 20 мм I.D.x 250 мм, 20 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (38 мг, 0,134 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали першою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 20 хвилин.

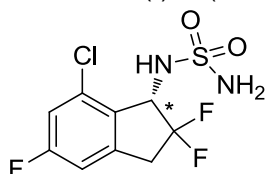
ESI-MS; маса/заряд: 307[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

δ (ppm): 3,29-3,58 (m, 2H), 4,75 (brs, 2H), 5,05 (d, J=9,7 Гц, 1H), 5,38 (q, J=9,7 Гц, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H).

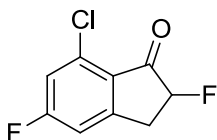
[0056] Приклад 6

Синтез (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



(1)

Синтез 7-Хлор-2,5-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



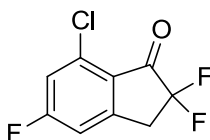
Selectfluor™ (2,49 г, 7,02 ммоль) додавали до розчину 7-хлор-5-фтор-1-інданону (номер за CAS 1260008-48-7, 1,08 г, 5,85 ммоль) в MeOH (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, одержану суміш випарювали для видалення розчинника при зниженому тиску. До залишку додавали DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в MeCN (20 мл) та 5 н HCl (10 мл) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після концентрування розчину в вакуумі, залишок розділяли між AcOEt та H₂O. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄ та концентрували в вакуумі з одержанням названої сполуки (1,13 г, 5,58 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,13-3,33 (m, 1H) 3,47-3,71 (m, 1H) 5,25 (ddd, J=51,0, 8,0, 4,5 Гц, 1H) 7,07 (dt, J=7,6, 2,0 Гц, 1H) 7,14 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H).

[0057] (2)

Синтез 7-Хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



t-Бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (2,56 мл, 11,2 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 6-(1) (1,13 г, 5,58 ммоль), та TEA (3,11 мл, 22,3 ммоль) в DCM (30 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром та насиченим водним Na₂CO₃ та шари розділяли. Органічний шар послідовно промивали 1 н HCl, насиченим водним Na₂CO₃ та сольовим розчином та сушили над Na₂SO₄. Розчинник випарювали в вакуумі.

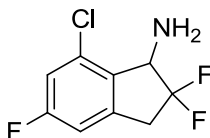
Залишок розчиняли в MeCN (30 мл) та додавали Selectfluor™ (2,17 г, 6,11 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім одержану суміш випарювали при зниженому тиску. До залишку додавали DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (колонка Yamazen HI-FLASH™ з силікагелем розміру L, 20 мл/хв, градієнт 0 %-30 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (2) (1,11 г, 5,03 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,47-3,63 (m, 2H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H).

[0058] (3)

Синтез 7-Хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну



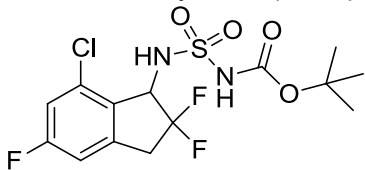
Ацетат амонію (11,5 г, 150 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 6-(2) (1,10 г, 4,98 ммоль), в ізопропанолі (40 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали ціаноборгідрид натрію (940 мг, 15,0 ммоль) та суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли AcOEt та додавали 2 н NaOH. Шари розділяли та органічний шар концентрували в вакуумі. Залишок розділяли між AcOEt та 1 н HCl та водний шар підлужували 2 н NaOH, та екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар сушили над Na₂SO₄ та концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії (колонка Yamazen HI-FLASH™ з силікагелем розміру L, 20 мл/хв, градієнт 10 %-50 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (3) (699 мг, 3,15 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,24-3,41 (m, 1H) 3,47-3,65 (m, 1H) 4,50 (d, J=14,6 Гц, 1H) 6,85-6,93 (m, 1H) 7,02 (dd, J=9,0, 2,2 Гц, 1H).

[0059] (4)

Синтез т-бутил-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату



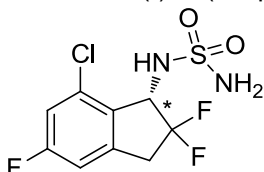
[(т-Бутокси)карбоніл][[4-(диметиліміно)піридин-1(4H)-іл]сульфоніл]амід (номер за CAS 872496-91-8, 1,90 г, 6,31 ммоль, одержаний згідно зі способом, описаним у Organic Letters, 3, 2241 (2001)) та TEA (1,76 мл, 12,6 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 6-(3) (699 мг, 3,15 ммоль) в DCM (20 мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівали протягом 12 годин зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали AcOEt та 1 н HCl та шари розділяли. Органічний шар сушили над MgSO₄ та випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (силікагель, 30 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (4) (1,08 г, 2,69 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 3,28-3,55 (m, 2H), 5,07-5,36 (m, 1H), 5,51-5,70 (m, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (brs, 1H).

[0060] (5)

Синтез (-)-N-(хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



До розчину продукту, одержаного у прикладі 6-(4) (1,08 г, 2,69 ммоль), в AcOEt (25 мл) додавали 4 н HCl в AcOEt (26,9 мл, 108 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл/хв, градієнт 30 %-70 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді рацемату (627 мг, 2,09 ммоль).

Оптичне розділення одержаного рацемату (200 мг, 0,665 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IB, 20 мм I.D.x 250 мм, 10 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (83 мг, 0,276 ммоль, 96 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 49 хвилин.

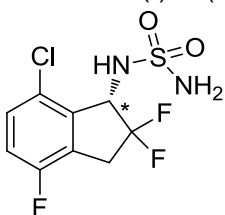
ESI-MS; маса/заряд: 323[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,35-3,64 (m, 2H), 4,74 (brs, 2H), 4,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,07-5,28(m, 1H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,09 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H).

[0061] Приклад 7

Синтез (-)-N-(7-хлор-2,2,4-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (183 мг, 0,609 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 7-хлор-4-фтор-1-інданону (номер за CAS 881190-28-9, 1,70 г, 9,21 ммоль) способом, аналогічним описаному у прикладі 6.

Оптичне розділення одержаного рацемату (110 мг, 0,366 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, 20 мм I.D.x 250 мм, 10 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-ізомеру названої сполуки (46 мг, 0,153 ммоль, >99 % е.н.), який елюювали першим з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 48 хвилин.

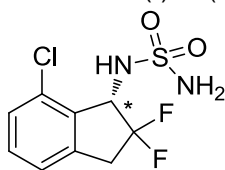
ESI-MS; маса/заряд: 323[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,36-3,63 (m, 2H), 4,74 (brs, 2H), 4,88 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,16-5,34 (m, 1H), 7,06 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 4,4 Гц, 1H).

[0062] Приклад 8

Синтез (-)-N-(7-хлор-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (1,44 г, 5,09 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 7-хлор-1-інданону (номер за CAS 34911-25-6, 2,48 г, 14,9 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 6.

Оптичне розділення одержаного рацемату (430 мг, 1,52 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IB, 20 мм I.D. x 250 мм, 10 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (194 мг, 0,686 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 43 хвилини.

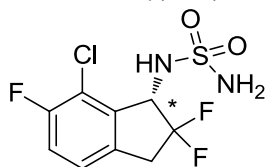
ESI-MS; маса/заряд: 305[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,35-3,63 (m, 2H), 4,72 (brs, 2H), 4,81 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,24 (ddd, J=12,4, 8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H).

[0063] Приклад 9

Синтез (-)-N-(7-хлор-2,2,6-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (243 мг, 0,808 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 7-хлор-6-фтор-1-інданону (номер за CAS 881190-95-0, 1,00 г, 5,42 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 6.

Оптичне розділення одержаного рацемату (200 мг, 0,665 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D. x 250 мм, 25 % EtOH у гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (85 мг, 0,283 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 24 хвилини.

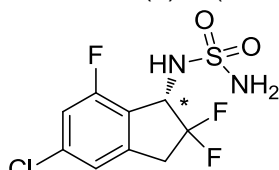
ESI-MS; маса/заряд: 323[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,33-3,60 (m, 2H), 4,76 (brs, 2H), 4,90 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,16-5,35 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H).

[0064] Приклад 10

Синтез (+)-N-(5-хлор-2,2,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (149 мг, 0,496 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 5-хлор-7-фтор-1-інданону (номер за CAS 1273613-81-2, 550 мг, 2,98 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 6.

Оптичне розділення одержаного рацемату (140 мг, 0,466 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IF, 20 мм I.D. x 250 мм, 30 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми названої сполуки (65,7 мг, 0,283 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 23 хвилини.

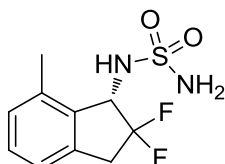
ESI-MS; маса/заряд: 323[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

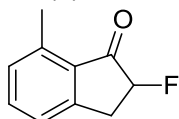
δ (ppm): 3,30-3,60 (m, 2H), 4,76 (brs, 2H), 5,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,21-5,36 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H).

[0065] Приклад 11

N-[(1S)-2,2-Дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід



(1) Синтез 2-Фтор-7-метил-2,3-дигідро-1Н-інден-1-ону

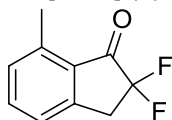


До розчину 7-метил-1-інданону (номер за CAS 39627-61-7, 513 мг, 3,51 ммоль) в MeOH (18 мл) додавали Selectfluor™ (1,49 г, 4,21 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали протягом 2 годин зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок обробляли DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в MeCN (10 мл) та 5 н HCl (5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після концентрування розчину в вакуумі залишок розділяли між AcOEt та H₂O. Водний шар двічі екстрагували, використовуючи AcOEt. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували в вакуумі з одержанням названої сполуки (555 мг, 3,38 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 2,64 (s, 3H), 3,18 (ddd, J=23,4, 16,8, 4,3 Гц, 1H), 3,57 (ddd, J=16,8, 7,8, 7,5 Гц, 1H), 5,21 (ddd, J=51,2, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,4 Гц, 1H).

[0066] (2) Синтез 2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1Н-інден-1-ону

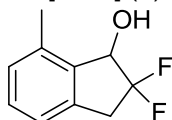


трет-Бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат (1,55 мл, 6,74 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 11-(1) (555 мг, 3,38 ммоль), та TEA (1,88 мл, 13,49 ммоль) в DCM (30 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакцію гасили насич. NaHCO₃ та шари розділяли. Водний шар екстрагували, використовуючи DCM. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили над MgSO₄. Відфільтровували нерозчинну речовину та фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в MeCN (20 мл) та додавали Selectfluor™ (1,32 г, 3,73 ммоль) при кімнатній температурі. Далі реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM та відфільтровували нерозчинну речовину. Фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка YamaZen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл/хв, градієнт 15 %-20 % AcOEt в n-гептані) з одержанням названої сполуки (563 мг, 3,09 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 2,66 (s, 3H), 3,51 (t, J=13,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Гц, 1H).

[0067] (3) Синтез 2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1Н-інден-1-олу

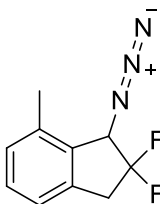


До розчину продукту, одержаного способом, описаним у прикладі 11-(2) (1,09 г, 5,99 ммоль), в MeOH (20 мл) додавали боргідрид натрію (453 мг, 12,0 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 45 хвилин при тій самій температурі до реакційної суміші додавали воду та AcOEt та шари розділяли. Відділений водний шар двічі екстрагували, використовуючи AcOEt. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над MgSO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували та сушили в вакуумі з одержанням названої сполуки (1,05 г, 5,72 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 2,23 (br, s, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,26-3,39 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 1H), 5,08-5,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H).

[0068] (4) Синтез 1-азидо-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1Н-індену

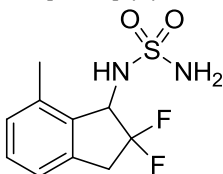


TEA (3,59 мл, 25,8 ммоль) та хлорид хлорметансульфонілу (1,02 мл, 11,4 ммоль) додавали до розчину продукту, одержаного у прикладі 11-(3) (1,05 г, 5,72 ммоль), в DCM (25 мл) при 0 °С. Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром та гасили насич. NaHCO_3 . Водний шар екстрагували діетиловим ефіром 3 рази. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над MgSO_4 . Екстракт фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в DMF (50 мл) та до розчину додавали азид натрію (753 мг, 11,6 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 70 °С. Після охолодження суміші до кімнатної температури, додавали воду та діетиловий ефір. Шари розділяли та водний шар екстрагували діетиловим ефіром 3 рази. Об'єднаний органічний шар промивали водою та сольовим розчином та сушили над MgSO_4 . Екстракт фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл в хвилину, 20 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (641 мг, 3,06 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ ppm 2,41 (s, 3H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J=20,3, 16,8, 10,9$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J=13,3$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H).

[0069] (5) Синтез N-(2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду

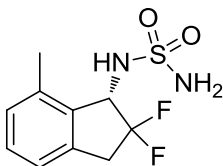


До розчину продукту, одержаного у прикладі 11-(4) (641 мг, 3,06 ммоль), у воді (4 мл) та тетрагідрофурані (16 мл) додавали трифенілфосфін (1,21 г, 4,61 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 80 °С. Після охолодження до кімнатної температури додавали AcOEt (20 мл) та 1 н HCl (20 мл). Відділений органічний шар двічі екстрагували 10 мл 1 н HCl . Водний шар об'єднували та підлужували 20 мл 2 н NaOH . Шар 3 рази екстрагували, використовуючи AcOEt , та об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над MgSO_4 . Екстракт фільтрували та концентрували в вакуумі. До змішаного розчину залишку та TEA (1,1 мл, 7,89 ммоль) в DCM (26 мл) додавали невеликими порціями сульфамойлхлорид (номер за CAS 7778-42-9, 915 мг, 7,92 ммоль, одержаний згідно зі способом, описаним в US200896903) при кімнатній температурі. Реакційну суміш послідовно перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. До суміші додавали 20 мл 1 н HCl та водний шар двічі екстрагували, використовуючи DCM. Об'єднаний органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл/хв, градієнт 50 %-65 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (348 мг, 1,33 ммоль).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,32-3,56 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 3H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

[0070] (6) Синтез N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



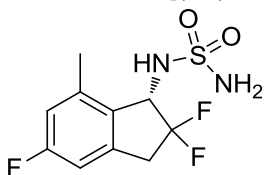
Оптичне розділення рацемату, одержаного у прикладі 11-(5) (348 мг, 1,33 ммоль), проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D. x 250 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (1S)-форми названої сполуки (107 мг, 0,409 ммоль, >99 % е.н.) у вигляді білої твердої речовини, яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 25 хвилин.

ESI-MS маса/заряд: 285 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

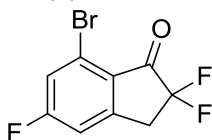
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)
 δ ppm 2,45 (s, 3H), 3,32-3,56 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 3H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

[0071] Приклад 12

5 Синтез N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



(1) Синтез 7-бром-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону

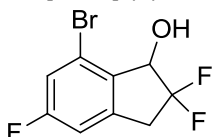


10 Названу сполуку (5,10 г, 19,2 ммоль) одержували з 7-бром-5-фтор-1-інданону (номер за CAS 1260016-95-2, 4,55 г, 19,9 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 5-(1) та 5-(2).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ ppm 3,53 (t, $J=12,5$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H).

[0072] (2) Синтез 7-бром-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

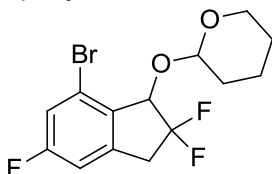


15 Названу сполуку (4,78 г, 17,9 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 12-(1) (5,10 г, 19,2 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 11-(3).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ (ppm): 2,50 (s, 1H), 3,38 (td, $J=17,0$, 2,7 Гц, 1H), 3,50-3,69 (m, 1H), 5,06 (dd, $J=12,5$, 4,3 Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=8,6$, 2,3 Гц, 1H).

20 [0073] (3) Синтез 2-[(7-бром-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси] тетрагідро-2H-пірану

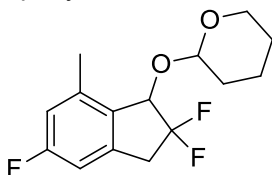


25 До розчину продукту, одержаного у прикладі 12-(2) (2,78 г, 10,4 ммоль), та 3,4-дигідро-2H-пірану (2,18 мл, 23,9 ммоль) в DCM (40 мл) додавали PPTS (52 мг, 0,208 ммоль) при кімнатній температурі. При цьому реакційну суміш перемішували протягом 86 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали та залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yatazen HI-FLASH™ розміру M, 10 мл/хв, градієнт 10 %-25 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (3,42 г, 9,74 ммоль) у вигляді суміші рацемічних діастереомерів з співвідношенням приблизно 1:1.

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ (ppm): 1,51-1,84 (m, 6H), 3,26-3,52 (m, 1H), 3,52-3,68 (m, 2H), 4,05-4,19 (m, 1H), 5,00-5,21 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (dt, $J=8,2$, 2,6 Гц, 1H).

[0074] (4) Синтез 2-[(2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси] тетрагідро-2H-пірану



35 До розчину продукту, одержаного в прикладі 12-(3) (1,70 г, 4,84 ммоль), в 1,4-діоксані (10 мл) додавали по краплям розчин диметилцинку в 2M н-гексані (4,84 мл, 9,68 ммоль).

Після додавання дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (177 мг, 0,242 ммоль)

реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 100 °С в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду та суміш екстрагували, використовуючи AcOEt.

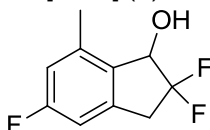
Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Відфільтровували нерозчинну речовину та фільтрат випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ з силікагелем розміру М, 10 мл/хв, градієнт 0 %-25 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді суміші рацемічних діастереомерів з співвідношенням 1:1 (1,06 г, 3,70 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 309[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51-1,90 (m, 6H), 2,35 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 2H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,88 (t, J=3,4 Гц, 0,5H), 4,95 (d, J=5,1 Гц, 0,5H), 5,01 (dd, J=11,6, 2,8 Гц, 0,5H), 5,16 (d, J=11,7 Гц, 0,5H), 6,74-6,81 (m, 2H).

[0075] (5) Синтез 2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

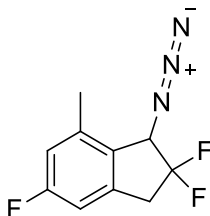


До розчину продукту, одержаного у прикладі 12-(4) (1,06 г, 3,70 ммоль), в MeOH (10 мл) додавали PPTS (46 мг, 0,185 ммоль). При цьому реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 60 °С. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали насичений NaHCO₃ та суміш екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Відфільтровували нерозчинну речовину та фільтрат випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру М, 10 мл/хв, градієнт 5 %-25 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (692 мг, 3,42 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,23 (dd, J=5,7, 2,5 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,30 (td, J=16,8, 5,2 Гц, 1H), 3,50 (td, J=16,8, 11,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=12,1, 5,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J=10,2 Гц, 1H).

[0076] (6) Синтез 1-азидо-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-індену



До розчину продукту, одержаного у прикладі 12-(5) (692 мг, 3,42 ммоль), та TEA (1,43 мл, 10,3 ммоль) в DCM (10 мл) додавали хлорметансульфонілхлорид (765 мг, 5,13 ммоль) при 0 °С. При цьому реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали насичений NaHCO₃ та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар послідовно промивали 1 н HCl та сольовим розчином, а потім сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат випарювали в вакуумі. До розчину залишку в DMF (10 мл) додавали азид натрію (442 мг, 6,80 ммоль) при кімнатній температурі та суміш перемішували протягом 2 годин при 70 °С. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між діетиловим ефіром та H₂O. Водний шар екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄.

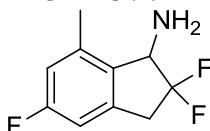
Після фільтрації фільтрат випарювали в вакуумі.

Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру М, 10 мл/хв, градієнт 10 %-30 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (320 мг, 1,41 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,30-3,56 (m, 2H), 4,74 (d, J=13,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,4 Гц, 1H).

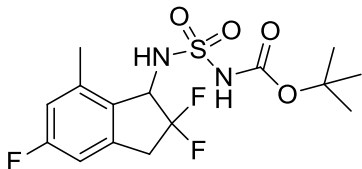
[0077] (7) Синтез 2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну



До розчину продукту, одержаного у прикладі 12-(6) (320 мг, 1,41 ммоль), у воді (1 мл) та THF (5 мл) додавали трифенілфосфін (554 мг, 2,11 ммоль) при кімнатній температурі та суміш перемішували протягом 2 годин при 80 °С. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між AcOEt та 1 н HCl. Одержаний водний шар підлужували 5 н NaOH та 3 рази екстрагували, використовуючи AcOEt. Об'єднаний екстракт сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували в вакуумі з одержанням названої сполуки (180 мг, 0,895 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 202[M+H]⁺.

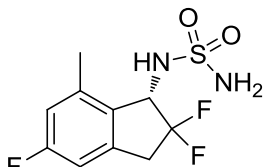
[0078] (8) Синтез трет-бутил-N-(2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл) сульфоаміокарбамату



До розчину продукту з прикладу 12-(7) (180 мг, 0,895 ммоль) в DCM (10 мл) додавали [(трет-бутоксикарбоніл){[4-(диметиліміно)піридин-1(4H)-іл] сульфоніл}амід (297 мг, 0,984 ммоль) та TEA (0,374 мл, 2,68 ммоль) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 65,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між AcOEt та 1 н HCl. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ та випарювали в вакуумі з одержанням названої сполуки (257 мг, 0,676 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 403[M+Na]⁺.

[0079] (9) Синтез N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



До розчину продукту з прикладу 12-(8) (257 мг, 0,676 ммоль) в MeOH (4 мл) додавали 4 н HCl в AcOEt (3,38 мл, 13,5 ммоль) при кімнатній температурі та перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (AcOEt) з одержанням названої сполуки (162 мг, 0,578 ммоль) у вигляді рацемату.

Оптичне розділення одержаного рацемату (162 мг, 0,578 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IF, 20 мм I.D.x 250 мм, 10 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (S)-ізомеру названої сполуки (71 мг, 0,253 ммоль, 98 % е.н.) у вигляді білої твердої речовини, яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 30 хвилин.

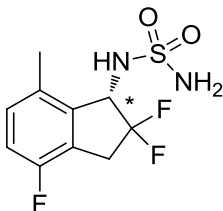
ESI-MS; маса/заряд: 303[M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

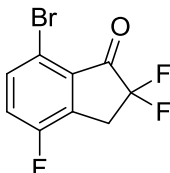
δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,38-3,64 (m, 1H), 4,79 (dd, J=14,3, 8,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 1H).

[0080] Приклад 13

Синтез N-[(1S*)-2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



(1) Синтез 7-бром-2,2,4-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону

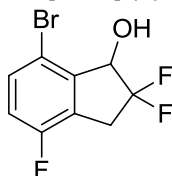


Названу сполуку (2,94 г, 11,1 ммоль) одержували з 7-бром-4-фтор-1-інданону (номер за CAS 881189-73-7, 4,00 г, 17,5 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(1) та 1-(2).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,54 (t, J=12,7 Гц, 2H), 7,30 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,6, 4,3 Гц, 1H).

[0081] (2) Синтез 7-бром-2,2,4-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

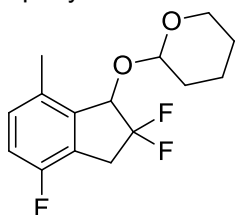


5 Названу сполуку (1,96 г, 7,32 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 13-(1) (1,94 г, 7,32 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 11-(3).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 2,51 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 3,43-6,22 (m, 2H), 5,10 (dd, J=12,1, 4,5 Гц, 1H), 6,98 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 4,5 Гц, 1H).

10 [0082] (3) Синтез 2-[(2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси] тетрагідро-2H-пірану

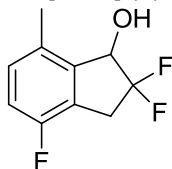


15 Названу сполуку (2,42 г, 6,92 ммоль) одержували у вигляді суміші рацемічних діастереомерів з співвідношенням приблизно 1:1 з продукту, одержаного у прикладі 13-(2) (1,95 г, 7,30 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 12-(3) та 12-(4).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51-1,81 (m, 6H), 3,36-3,65 (m, 3H), 4,06-4,20 (m, 1H), 5,05 (d, J=12,1 Гц, 0,5H), 5,11 (brs, 0,5H), 5,17 (d, J=10,5 Гц, 0,5H), 5,23-5,25 (m, 0,5H), 6,95 (td, J=8,6, 6,1 Гц, 1H), 7,43 (dt, J=8,6, 4,3 Гц, 1H).

20 [0083] (4) Синтез 2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

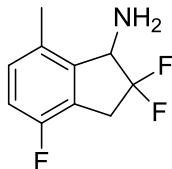


Названу сполуку (321 мг, 1,59 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 13-(3) (800 мг, 2,28 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 12-(5).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

25 δ (ppm): 2,55 (dd, J=6,2, 2,7 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,33-3,55 (m, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 6,95 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (dd, J=8,0, 4,5 Гц, 1H).

[0084] (5) Синтез 2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну

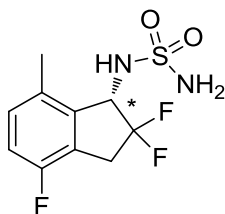


30 Названу сполуку (85 мг, 0,422 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 13-(4) (321 мг, 1,59 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 12-(6) та 12-(7).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,43 (brs, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,31-3,51 (m, 2H), 4,38 (d, J=14,4 Гц, 1H), 6,90 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 1H).

[0085] (6) Синтез N-[(1S*)-2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



До розчину продукту, одержаного у прикладі 13-(5) (85 мг, 0,422 ммоль), в DCM (4 мл) додавали TEA (177 мкл, 1,27 ммоль) та сульфамойлхлорид (4 мл, 0,159 М розчин в DCM) при 0 °C та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш підкисляли 2 н HCl та екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру M, 10 мл/хв, градієнт 20 %-50 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (69 мг, 0,246 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 303[M+Na]⁺.

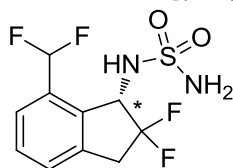
Оптичне розділення одержаного рацемату (48 мг, 0,171 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IC, 20 мм I.D.x 250 мм, 10 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням енантіомеру названої сполуки (8 мг, 0,029 ммоль, >99 % е.н.), який елюювали другим з двох оптичних ізомерів.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

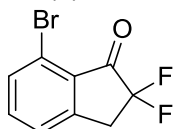
δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,38-3,64 (m, 1H), 4,79 (dd, J=14,3, 8,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Гц, 1H).

[0086] Приклад 14

Синтез N-[(1S*)-7-(дифторметил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



(1) Синтез 7-бром-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону

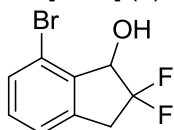


Названу сполуку (1,96 г, 7,95 ммоль) одержували з 7-бром-1-інданону (номер за CAS 125114-77-4, 2,00 г, 9,48 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(1) та 1-(2).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 3,53 (t, J=12,9 Гц, 2H), 7,43 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,55(t, J=7,8 Гц, 1H), 7,65(t, J=7,8 Гц, 1H).

[0087] (2) Синтез 7-бром-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

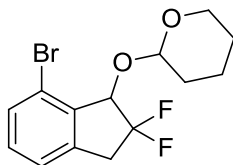


Названу сполуку (1,98 г, 7,95 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 14-(1) (1,96 г, 7,95 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 11-(3).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,46 (dd, J=4,5, 1,8 Гц, 1H), 3,39 (td, J=16,9, 3,3 Гц, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 5,11 (dd, J=12,3, 4,5 Гц, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,46 (dd, J=6,6, 1,6 Гц, 1H).

[0088] (3) Синтез 2-[(7-бром-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси]тетрагідро-2H-пірану

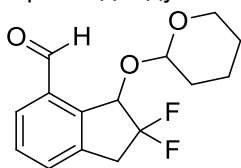


Названу сполуку (2,53 г, 7,60 ммоль) одержували у вигляді рацемічної суміші діастереомерів з співвідношенням приблизно 1:1 з продукту, одержаного у прикладі 14-(2) (1,98 г, 7,95 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 12-(3).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,50-1,84 (m, 6H), 3,26-3,39 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 2H), 4,07-4,23 (m, 1H), 5,04-5,25 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,45 (t, J=5,7 Гц, 1H).

[0089] (4) Синтез 2,2-дифтор-3-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси]-2,3-дигідро-1H-інден-4-карбальдегіду



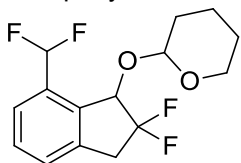
Продукт, одержаний у прикладі 14-(3) (2,00 г, 6,00 ммоль), розчиняли в THF (30 мл) та розчин охолоджували в бані з сухим льодом-EtOH.

Додавали по краплям н-бутиллітій (2,68 мл, 2,69 М у гексані) та суміш перемішували протягом 20 хвилин при охолодженні. Потім до реакційної суміші додавали DMF (0,70 мл, 9,00 ммоль) та суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали воду та суміш екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл/хв, градієнт 5 %-33 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (1,09 г, 3,86 ммоль) у вигляді рацемічної суміші діастереомерів з співвідношенням приблизно 1:1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,49-1,85 (m, 6H), 3,28-3,41 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,87-4,10 (m, 1H), 5,02-5,04 (m, 1H), 5,51 (dd, J=11,7, 2,0 Гц, 0,5H), 5,71 (dd, J=11,1, 1,8 Гц, 0,5H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 10,19 (s, 0,5H), 10,48 (s, 0,5H).

[0090] (5) Синтез 2-[(7-дифторметил-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)окси] тетрагідро-2H-пірану



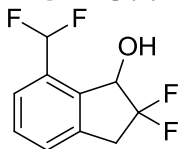
До розчину продукту, одержаного у прикладі 14-(4) (1,09 г, 3,87 ммоль), в DCM (19 мл) додавали BAST (2,14 мл, 11,6 ммоль) та воду (6,96 мкл, 0,386 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додавали насичений водний NaHCO₃ та суміш екстрагували, використовуючи AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 20 мл/хв, градієнт 5 %-25 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (747 мг, 2,46 ммоль) у вигляді рацемічної суміші діастереомерів з співвідношенням приблизно 1:1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,48-1,97 (m, 6H), 3,17-3,75 (m, 3H), 3,95-4,18 (m, 1H), 4,95 (brs, 1H), 5,23-5,28 (m, 0,5H), 5,42 (d, J=10,9 Гц, 0,5H), 6,79-7,28 (m, 1H), 7,34-7,61 (m, 3H).

[0091] (6) Синтез 7-(дифторметил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

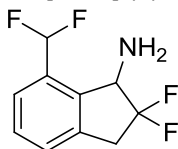


До розчину продукту, одержаного у прикладі 14-(5) (747 мг, 2,46 ммоль), в MeOH (12 мл) додавали PPTS (61,7 мг, 0,245 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 60 °C, а потім охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали насичений водний NaHCO₃ та суміш екстрагували з використанням AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру M, 10 мл/хв, градієнт 5 %-67 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (459 мг, 2,09 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,47 (dd, $J=6,0$, 2,9 Гц, 1H), 3,33-3,59 (m, 2H), 5,34 (dt, $J=11,5$, 6,0 Гц, 1H), 7,04 (t, $J=55,6$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J=7,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,45 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

[0092] (7) Синтез 7-(дифторметил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну



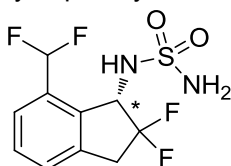
5 Названу сполуку (85 мг, 0,388 ммоль) одержували з продукту, одержаного у прикладі 14-(6) (160 мг, 0,727 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 12-(6) та 12-(7).

ESI-MS; маса/заряд: 200 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

δ (ppm): 1,56 (brs, 2H), 3,29-3,54 (m, 2H), 4,62 (dd, $J=12,7$, 6,8 Гц, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (t, $J=56,0$ Гц, 1H), 7,39 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J=8,0$ Гц, 1H).

10 [0093] (8) Синтез N-[(1S*)-7-(дифторметил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



15 Названу сполуку (30 мг, 0,176 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного в прикладі 14-(7) (85 мг, 0,388 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(4) та 1-(5).

ESI-MS; маса/заряд: 321 $[M+Na]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$)

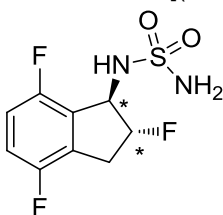
20 δ (ppm): 3,37-3,62 (m, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,29 (t, $J=55,6$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=9,4$ Гц, 1H).

Оптичне розділення одержаного рацемату (30 мг, 0,176 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D. x 250 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням енантіомеру названої сполуки (8 мг, 0,101 ммоль, >99 % е.н.), який елюювали другим з 2 оптичних ізомерів.

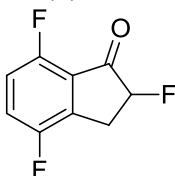
25 У результаті аналізу з використанням DAICEL CHIRALPAK™ IA (4,6 мм I.D. x 150 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 1 мл/хв) оптичний ізомер показав час утримання 12 хвилин.

[0094] Приклад 15

Синтез N-[(1R*,2R*)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



30 (1) Синтез 2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



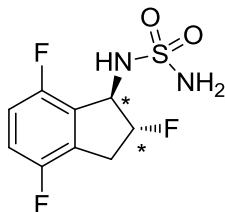
35 Selectfluor™ (11,7 г, 33,0 ммоль) додавали до розчину 4,7-дифтор-1-інданону (номер за CAS 130408-16-1, 5,04 г, 30,0 ммоль) в MeOH (100 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додавали 5 н HCl (5 мл), а потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі реакційну суміш концентрували в вакуумі, залишок розділяли між AcOEt та насиченим водним $NaHCO_3$.

Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$ та розчинник випарювали в вакуумі з одержанням названої сполуки (5,56 г, 29,9 ммоль).

40 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

δ (ppm) 3,11-3,26 (m, 1H), 3,62-3,73 (m, 1H), 5,23 (ddd, $J=50,4, 7,8, 4,1$ Гц, 1H), 7,03-7,09 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H).

[0095] (2) Синтез N-[(1R*,2R*)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



5 Ацетат амонію (7,71 г, 100 ммоль) та $MgSO_4$ (12,0 г, 100 ммоль) додавали до розчину сполуки (931 мг, 5,00 ммоль), одержаного у прикладі 15-(1), в ізопропанолі (30 мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали ціаноборгідрид натрію (943 мг, 15,0 ммоль) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували в вакуумі.

10 До залишку додавали діетиловий ефір та 2 н HCl та суміш розділяли. Водний шар нейтралізували з використанням 2 н NaOH та екстрагували з використанням AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над $MgSO_4$. Розчинник випарювали в вакуумі, а залишок сушили з одержанням (1RS, 2RS)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну та (1RS, 2SR)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну у вигляді суміші діастереомерів (170 мг, 0,91 ммоль).

20 До розчину суміші діастереомерів (168 мг, 0,90 ммоль) в DCM (10 мл) додавали [(трет-бутокси)карбоніл]{[4-(диметиліміно)піридин-1(4H)-іл] сульфоніл}амід (353 мг, 1,17 ммоль) та TEA (0,13 мл, 0,90 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли з використанням AcOEt та 1 н HCl. Далі шари розділяли та органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 та випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (20 %-30 %, AcOEt в н-гептані) з одержанням (1RS, 2RS)-[трет-бутил-N-(2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату] та (1RS, 2SR)-[трет-бутил-N-(2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату] у вигляді суміші діастереомерів (190 мг, 0,52 ммоль). До розчину суміші діастереомерів (183 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали 4 н HCl в AcOEt (2мл) при кімнатній температурі та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок сушили з одержанням названої сполуки у вигляді суміші. Одержану суміш розділяли шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D.x250 мм, 10 мл/хв, 20 % EtOH в н-гексані) з одержанням названої сполуки, яку елюювали другою з 4 оптично активних сполук з часом утримання 14 хвилин (76 мг, 0,267 ммоль; >99 % е.н.).

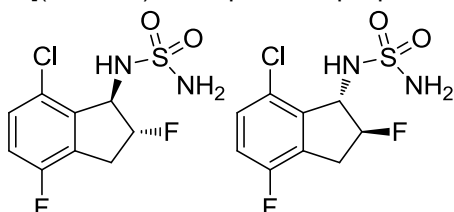
ESI-MS маса/заряд: 289 $[M+Na]^+$

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)

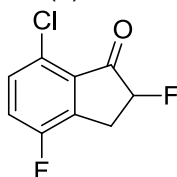
35 δ (ppm): 3,22 (dd, $J=24,8, 18,0$ Гц, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,58 (brs, 1H), 4,73 (brs, 2H), 5,15 (d, $J=16,6$ Гц, 1H), 5,58-5,61 (m, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H).

[0096] Приклад 16

Синтез (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду (16a) та (+)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду (16b)



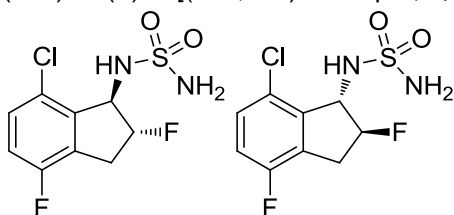
40 (1) Синтез 7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону



Названу сполуку (181 мг, 0,637 ммоль) одержували з 7-хлор-4-фтор-1-інданону (номер за CAS 881190-28-9, 1,85 г, 10,0 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 15-(1).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)
 δ (ppm): 3,09-3,22 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 5,25 (ddd, J=50,8, 8,0, 4,5 Гц, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H).

[0097] (2) Синтез (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду (16a) та (+)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду (16b)



Суміш з 4 ізомерів одержували з продукту (405 мг, 2,00 ммоль), одержаного у прикладі 16-(1), способом, аналогічним описаному в прикладі 15-(2). Суміш розділяли шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IF, 20 мм I.D.x250 мм, 10 мл/хв, 20 % EtOH у гексані) з одержанням (-)-форми названої сполуки (8,2 мг, 0,029 ммоль; >99 % е.н.), яку елюювали першою з 4 оптично активних сполук з часом утримання 9 хвилин, та (+)-форми названої сполуки (8,3 мг, 0,029 ммоль; >99 % е.н.), яку елюювали другою з часом утримання 12 хвилин, відповідно.

Характеристики (-)-форми названої сполуки були наступними.

ESI-MS; маса/заряд 305, 307 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Гц, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (brs, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

Характеристики (+)-форми названої сполуки були такими самими, як і для (-)-форми.

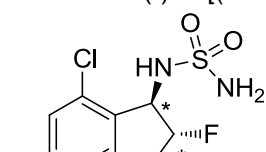
ESI-MS; маса/заряд 305, 307 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Гц, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (brs, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

[0098] Приклад 17

Синтез (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,5-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл] сульфаміду



Суміш з 4 ізомерів (рацемічна суміш 2 діастереомерів) одержували з продукту (1,06 г, 5,23 ммоль), одержаного у прикладі 6-(1) способом, аналогічним описаному в прикладі 15-(2). Суміш очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (WAKO, PresepTM силікагель (HC-N), розмір: 3L, 60 мл/хв, 30 %-60 %, AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки у вигляді рацемату (177 мг, 0,626 ммоль). Одержаний рацемат (175 мг, 0,619 ммоль) розділяли шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IB, 20 мм I.D.x250 мм, 10 мл/хв, 10 % EtOH в н-гексані) з одержанням (-)-форми названої сполуки (67 мг, 0,237 ммоль; 99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 ізомерів з часом утримання 40 хвилин.

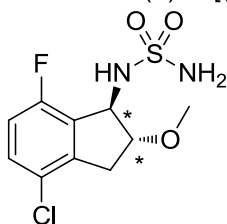
ESI-MS; маса/заряд 305 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

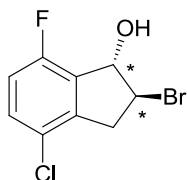
δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Гц, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (brs, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Гц, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

[0099] Приклад 18

Синтез (+)-N-[(1R*,2R*)-4-хлор-7-фтор-2-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



(1) Синтез (1RS, 2RS)-2-бром-4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-олу

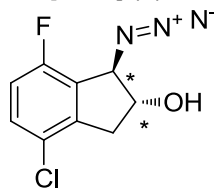


До розчину 4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-ону (номер за CAS 1260018-63-0, 900 мг, 4,88 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали боргідрид натрію (221 мг, 5,85 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 2 н HCl, AcOEt та воду при 0 °C. Шари розділяли. Органічний шар промивали сольовим розчином та сушили над MgSO₄, а потім розчинник випарювали в вакуумі. До розчину залишку в толуолі (50 мл) додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (100 мг, 0,53 ммоль) та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш пропускали через NH-силікагель та випарювали в вакуумі. До розчину залишку в THF (30 мл) та води (10 мл) додавали NBS (842 мг, 4,73 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали AcOEt та сольовий розчин та розділяли шари. Органічний шар послідовно промивали насиченим водним Na₂S₂O₃ та сольовим розчином, а потім сушили над MgSO₄. Розчинник випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 40 мл/хв, градієнт 0 %-40 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (675 мг, 2,54 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,43 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,28 (dd, J=17,8, 4,5 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=17,8, 6,5 Гц, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 4,3 Гц, 1H).

[0100] (2) Синтез (1RS, 2RS)-1-азидо-4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-2-олу

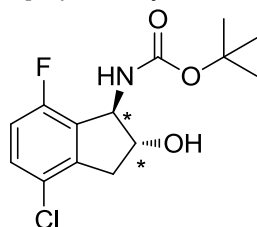


До розчину продукту, одержаного у прикладі 18-(1) (675 мг, 2,54 ммоль), в THF (10 мл) додавали гідроксид калію (357 мг, 6,36 ммоль) при кімнатній температурі. При цьому реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали AcOEt та сольовий розчин та шари розділяли. Органічний шар сушили над MgSO₄ та випарювали в вакуумі. До розчину залишку в EtOH (12 мл) та води (4 мл) додавали хлорид амонію (204 мг, 3,81 ммоль) та азид натрію (248 мг, 3,81 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розділяли між AcOEt та сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄ та випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 40 мл/хв, градієнт 0 %-40 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (452 мг, 1,99 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,91 (d, J=17,2, 3,7 Гц, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,98 (d, J=2,9 Гц, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 4,3 Гц, 1H).

[0101] (3) Синтез т-бутил-[(1RS, 2RS)-4-хлор-7-фтор-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]карбамату



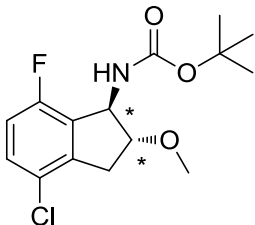
До розчину продукту, одержаного у прикладі 18-(2) (452 мг, 1,99 ммоль), в THF (6 мл) та воді (2 мл) додавали трифенілфосфін (781 мг, 2,99 ммоль) при кімнатній температурі. При цьому реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. До суміші додавали AcOEt та 2 н HCl та шари розділяли. Водний шар підлужували з використанням 5 н гідроксиду натрію та екстрагували з використанням DCM. Екстракт сушили над MgSO₄ та випарювали в вакуумі.

Залишок розчиняли в MeOH (5мл) та до розчину додавали Wos_2O (650 мг, 2,99 ммоль). Потім розчинник випарювали в вакуумі.

Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 40 мл/хв, градієнт 0 %-60 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (313 мг, 1,04 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 324 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

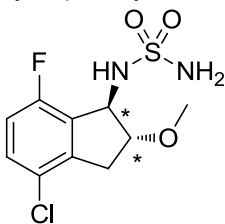
[0102] (4) Синтез τ -бутил-[(1R, 2R)-4-хлор-7-фтор-2-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]карбамату



До розчину продукту, одержаного у прикладі 18-(3) (313 мг, 1,04 ммоль), в THF (5 мл) та 50 % водному розчині гідроксиду натрію (5 мл) додавали бензилтриметиламонію хлорид (23 мг, 0,10 ммоль) та йодметан (294 мг, 2,08 ммоль) при кімнатній температурі. При цьому реакційну суміш перемішували протягом 14 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали AcOEt та сольовий розчин та розділяли шари. Органічний шар сушили над MgSO_4 та випарювали в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ розміру L, 40 мл/хв, градієнт 0 %-40 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (321 мг, 1,02 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 338 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0103] (5) Синтез (+)-N-[(1R*,2R*)-4-хлор-7-фтор-2-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



До продукту у прикладі 18-(4) (321 мг, 1,02 ммоль) додавали 4 н HCl в AcOEt (2 мл) та суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок розчиняли в DCM (5 мл). До розчину додавали сульфамойлхлорид (235 мг, 2,03 ммоль) та TEA (0,425 мл, 3,05 ммоль) при 0 °C та реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали AcOEt та 2 н HCl та розділяли шари. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним MgSO_4 та розчинник концентрували в вакуумі. Залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (колонка Yamazen HI-FLASH™ з аміносилікагелем, розміру L, 40 мл/хв, градієнт 30 %-90 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (187 мг, 0,634 ммоль) у вигляді рацемату.

Оптичне розділення одержаного рацемату (187 мг, 0,634 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ ID, 20 мм I.D. x 250 мм, 10 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-ізомеру названої сполуки (50,2 мг, 0,170 ммоль, >99 % е.н.), який елюювали другим з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 31 хвилина.

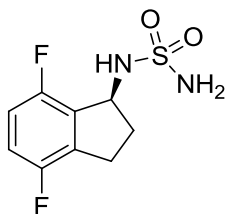
ESI-MS; маса/заряд: 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)

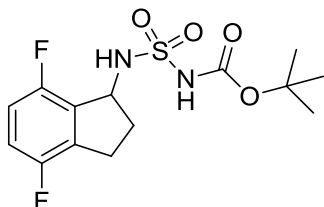
δ (ppm): 3,06-3,15 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=15,8, 8,2$ Гц, 1H), 5,25 (dd, $J=15,8, 6,0$ Гц, 1H), 5,87-5,93 (m, 1H), 6,10-6,14 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,91 (dd, $J=7,7, 1,9$ Гц, 1H).

[0104] Приклад 19

Синтез N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



(1) Синтез т-бутил-N-(4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамоїлкарбамату



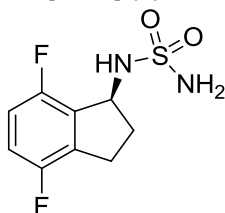
До розчину 4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 625471-13-8, 1,19 г, 11,2 ммоль) в DCM (50 мл) додавали [(трет-бутоксикарбоніл){[4-(диметиліміно)піридин-1(4H)-іл]сульфоніл}амід (3,70 г, 12,3 ммоль) та TEA (4,66 мл, 33,5 ммоль) при кімнатній температурі. Одержаний розчин перемішували протягом 75 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли з використанням AcOEt та 1 н HCl та розділяли шари. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ та випарювали в вакуумі з одержанням названої сполуки (3,82 г, 11,0 ммоль).

ESI-MS; маса/заряд: 371 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 2,02 (ddt, J=13,3, 8,8, 4,6, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=15,4, 8,0, 4,0 Гц, 1H), 3,03 (dt, J=15,4, 7,5 Гц, 1H), 5,00 (td, J=8,0, 4,1 Гц, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,13 (td, J=8,5, 3,7 Гц, 1H), 8,20 (d, J=9,4 Гц, 1H), 10,91 (brs, 1H).

[0105] (2) Синтез N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



До розчину продукту, одержаного у прикладі 19-(1) (3,81 г, 11,0 ммоль), в MeOH (10 мл) додавали 4 н HCl в AcOEt (41,1 мл, 165 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Розчинник випарювали в вакуумі та залишок сушили з одержанням названої сполуки у вигляді суміші. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (AcOEt) з одержанням названої сполуки у вигляді рацемату (2,24 г, 9,02 ммоль).

Оптичне розділення одержаного рацемату (900 мг, 3,63 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IA, 20 мм I.D. x 250 мм, 30 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (S)-форми названої сполуки (380 мг, 1,53 ммоль, >99 % е.н.) у вигляді твердої білої речовини, яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 19 хвилин.

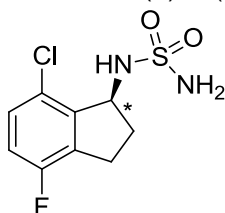
ESI-MS; маса/заряд: 271 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,17-2,24 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,80 (ddd, J=16,2, 8,7, 4,2 Гц, 1H), 3,05 (dt, J=16,2, 7,8 Гц, 1H), 4,95 (td, J=8,2, 3,5 Гц, 1H), 6,64 (brs, 2H), 7,00-7,14 (m, 3H).

[0106] Приклад 20

Синтез (+)-N-(7-хлор-4-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (229 мг, 0,87 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 7-хлор-4-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337367-67-5, 198 мг, 1,07 ммоль) способом,

аналогічним описаному в прикладі 19.

ESI-MS; маса/заряд: 287 [M+Na]⁺.

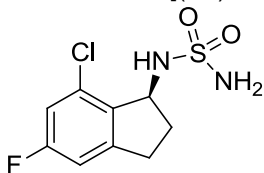
Оптичне розділення одержаного рацемату (190 мг, 0,72 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM AD-H, 20 мм I.D. x 250 мм, 30 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми названої сполуки (73 мг, 0,28 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 30 хвилин з 2 оптичних ізомерів.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

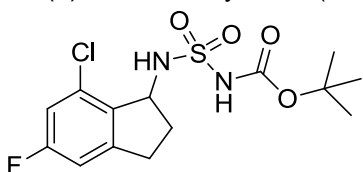
δ (ppm): 2,39-2,55 (m, 2H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,53 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,64 (brs, 2H), 5,06 (td, J=6,6, 2,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,8, 4,1 Гц, 1H).

[0107] Приклад 21

Синтез N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



(1) Синтез т-бутил-N-(7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату



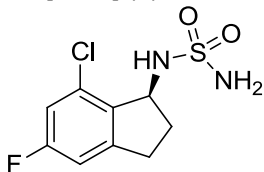
Названу сполуку (200 мг, 0,548 ммоль) одержували з 7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337210-62-4, 110 мг, 0,593 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(1).

ESI-MS; маса/заряд: 387 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,26-2,52 (m, 2H), 2,88 (ddd, J=16,5, 8,5, 2,1 Гц, 1H), 3,18 (dt, J=16,5, 8,5 Гц, 1H), 5,00 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,17 (brs, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 6,93-7,05 (m, 1H).

[0108] (2) Синтез N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду



Названу сполуку (118 мг, 0,446 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 21-(1), способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(2). Оптичне розділення одержаного рацемату (60 мг, 0,227 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALCELTM OJ-H, 20 мм I.D. x 250 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням названої сполуки (26,4 мг, 0,10 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 67 хвилин.

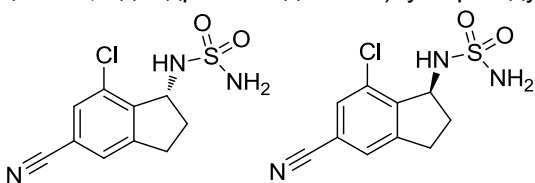
ESI-MS; маса/заряд: 287 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

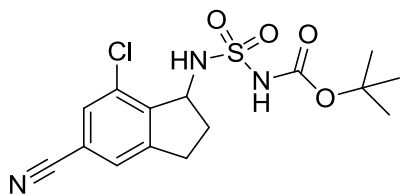
δ (ppm): 2,29-2,60 (m, 2H), 2,91 (ddd, J=16,6, 8,5, 2,1 Гц, 1H), 3,18 (dt, J=16,6, 8,5 Гц, 1H), 4,47 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,63 (brs, 2H), 4,91-5,12 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H).

[0109] Приклад 22

Синтез (+)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (22a) та (-)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (22b)



(1) Синтез т-бутил-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату



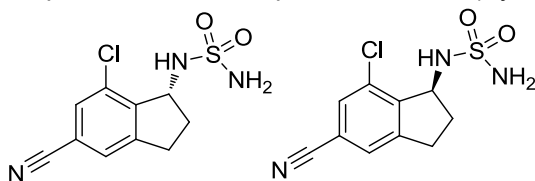
Названу сполуку (5,45 г, 14,7 ммоль) одержували з 7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337127-29-3, 3,1 г, 16,1 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(1).

5 ESI-MS; маса/заряд: 394 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ (ppm): 1,42 (s, 9H), 2,03 (ddt, J=13,6, 7,9, 3,0 Гц, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,12 (dt, J=16,5, 8,4 Гц, 1H), 4,91 (td, J=8,2, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Гц, 1H), 10,96 (s, 1H).

10 [0110] (2) Синтез (+)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (22a) та (-)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (22b)



Названу сполуку (3,50 г, 12,9 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 22-(1) (5,40 г, 14,5 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(2).

15 Оптичне розділення одержаного рацемату (570 мг, 2,01 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IC, 20 мм I.D. x 250 мм, 30 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми названої сполуки (252 мг, 0,927 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 26 хвилин та (-)-форми названої сполуки (251 мг, 0,924 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 34 хвилин.

Характеристики (+)-форми були наступними.

20 ESI-MS; маса/заряд: 294 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,19-2,34 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,15 (dt, J=16,5, 8,5 Гц, 1H), 4,86 (ddd, J=9,1, 6,0, 3,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,00 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Гц, 1H).

Характеристики (-)-форми були наступними.

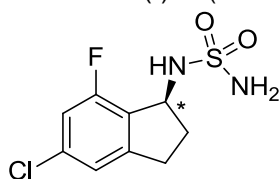
25 ESI-MS; маса/заряд: 294 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

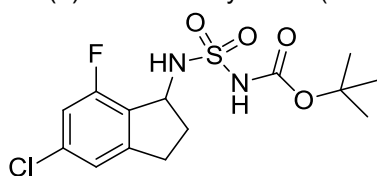
δ (ppm): 2,19-2,34 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,15 (dt, J=16,5, 8,5 Гц, 1H), 4,86 (ddd, J=9,1, 6,0, 3,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,00 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,71 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Гц, 1H).

[0111] Приклад 23

30 Синтез (-)-N-(5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



(1) Синтез т-бутил-N-(5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамідоїлкарбамату



35 Названу сполуку (176 мг, 0,482 ммоль) одержували з 5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337693-39-6, 96 мг, 0,517 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(1).

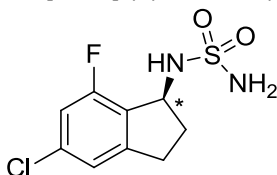
ESI-MS; маса/заряд: 387 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

40 δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,86 (ddd, J=16,5, 8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,12 (dt, J=16,5, 8,6 Гц, 1H), 5,05 (td, J=6,8, 3,2 Гц, 1H), 5,31 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H),

7,07 (s, 1H), 7,15 (brs, 1H).

[0112] (2) Синтез (-)-N-(5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (114 мг, 0,431 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 23-(1) (176 мг, 0,482 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(2).

Оптичне розділення одержаного рацемату (110 мг, 0,416 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IE, 20 мм I.D. x 250 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (46 мг, 0,174 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 28 хвилин.

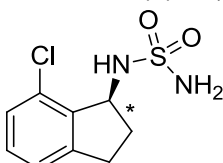
ESI-MS; маса/заряд: 287 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

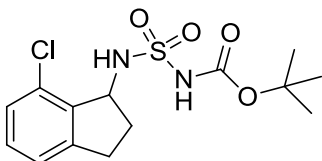
δ (ppm): 2,18-2,39 (m, 1H), 2,46-2,65 (m, 1H), 2,87 (ddd, J=16,6, 8,6, 5,3 Гц, 1H), 3,00-3,18 (m, 1H), 4,64 (brs, 3H), 5,12 (td, J=7,5, 4,3 Гц, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,07 (d, J=1,0 Гц, 1H).

[0113] Приклад 24

Синтез (+)-N-(7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



(1) Синтез т-бутил-N-(7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамойлкарбамату



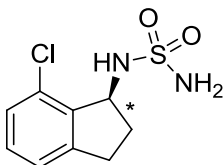
Названу сполуку (213 мг, 0,614 ммоль) одержували з 7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 67120-37-0, 203 мг, 1,21 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(1).

ESI-MS; маса/заряд: 369 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,89 (ddd, J=16,4, 8,5, 2,4 Гц, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 5,01-5,07 (m, 1H), 5,16 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H).

[0114] (2) Синтез (+)-N-(7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (108 мг, 0,438 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 24-(1) (213 мг, 0,614 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(2).

Оптичне розділення одержаного рацемату (30 мг, 0,122 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IC, 20 мм I.D. x 250 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми названої сполуки (12,1 мг, 0,049 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 34 хвилин.

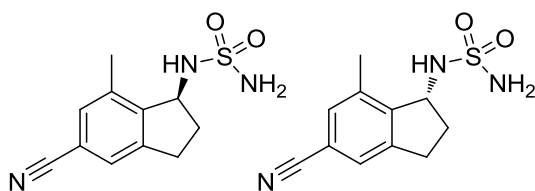
ESI-MS; маса/заряд: 269 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,31-2,55 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,19 (dt, J=16,6, 8,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,63 (brs, 2H), 5,06 (td, J=6,6, 2,2 Гц, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H).

[0115] Приклад 25

Синтез (+)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (25a) та (-)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (25b)



Названу сполуку (220 мг, 0,875 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337245-99-4, 0,50 г, 2,90 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19.

5 Оптичне розділення одержаного рацемату (109 мг, 0,432 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IF, 20 мм I.D. x 250 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв). Одержані ізомери аналізували з використанням CHIRALPAK™ IF (4,6 мм I.D. x 150 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 1 мл/хв). Одержували (+)-форму (46 мг, 0,182 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 8 хвилин та (-)-форму (44 мг, 0,177 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 9 хвилин.

10 Характеристики (+)-форми були наступними.

ESI-MS; маса/заряд: 274 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,14-2,35 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (ddd, J=16,1, 8,3, 3,3 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=16,1, 8,3, 8,3 Гц, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 6,71 (brs, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

15 Характеристики (-)-форми були наступними.

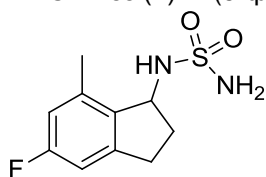
ESI-MS; маса/заряд: 274 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

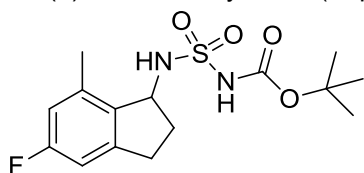
δ (ppm): 2,14-2,35 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (ddd, J=16,1, 8,3, 3,3 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=16,1, 8,3, 8,3 Гц, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 6,71 (brs, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

20 [0116] Приклад 26

Синтез (±)-N-(5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



(1) Синтез т-бутил-N-(5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамідоїлкарбамату



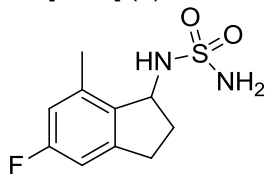
25 Названу сполуку (187 мг, 0,543 ммоль) одержували з 5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337122-58-3, 95 мг, 0,575 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(1).

ESI-MS; маса/заряд: 367 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

30 δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,19-2,47 (m, 5H), 2,82 (ddd, J=16,6, 8,3, 3,2 Гц, 1H), 3,07 (dt, J=16,6, 8,3 Гц, 1H), 4,87-5,10 (m, 2H), 6,67-6,85 (m, 2H), 7,19 (brs, 1H).

[0117] (2) Синтез (±)-N-(5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



35 Названу сполуку (9 мг, 0,037 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 26-(1) (185 мг, 0,537 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 19-(2).

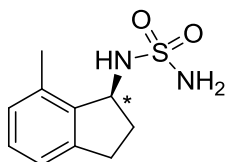
ESI-MS; маса/заряд: 267 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,32-2,47 (m, 5H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,08 (dt, J=16,7, 8,4 Гц, 1H), 4,30 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,61 (brs, 2H), 4,89-5,04 (m, 1H), 6,68-6,82 (m, 2H).

40 [0118] Приклад 27

Синтез (+)-N-(7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



Названу сполуку (224 мг, 1,91 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 168902-78-1, 437 мг, 2,97 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 19.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ (ppm): 2,33-2,45 (m, 5H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 4,29 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,56 (brs, 2H), 4,99-5,08 (m, 1H), 7,03 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,20 (t, $J=7,4$, 1H).

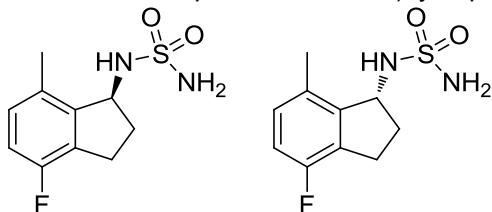
Оптичне розділення одержаного рацемату (174 мг, 0,769 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IE, 20 мм I.D.x 250 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (+)-форми (67 мг, 0,295 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали першою з 2 оптичних ізомерів.

У результаті аналізу ізомеру з використанням CHIRALPAKTM IE (4,6 мм I.D.x 150 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 1 мл/хв) (+)-форма мала час утримання 6 хвилин та характеристики (+)-форми були наступними.

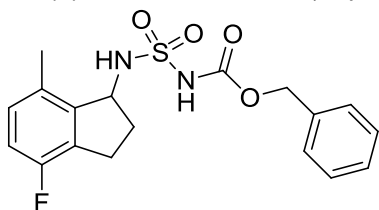
ESI-MS; маса/заряд: 249 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

15 [0119] Приклад 28

Синтез (+)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (28a) та (-)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (28b)



(1) Синтез бензил-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамідоїлкарбамату



20

Названу сполуку (248 мг, 0,655 ммоль) одержували з 4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337048-34-6, 117 мг, 0,708 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(4).

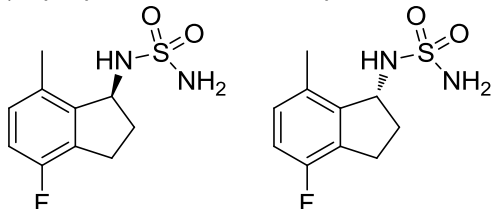
ESI-MS; маса/заряд: 401 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3)

δ (ppm): 2,05-2,16 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 4H), 2,83 (ddd, $J=16,7$, 8,7, 3,3 Гц, 1H), 2,87-2,98 (m, 1H), 4,94-5,03 (m, 1H), 5,09-5,15 (m, 1H), 5,17-5,25 (m, 2H), 6,87 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H).

[0120] (2) Синтез (+)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (28a) та (-)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду (28b)

30



Названу сполуку (144 мг, 0,589 ммоль) одержували у вигляді рацемату з продукту, одержаного у прикладі 28-(1) (245 мг, 0,647 ммоль), способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(5).

35

Оптичне розділення одержаного рацемату (130 мг, 0,532 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IA, 20 мм I.D.x 250 мм, 15 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми (28b) (57 мг, 0,233 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 21 хвилина та (+)-форми (28a) (53 мг, 0,217 ммоль, >99 % е.н.) з часом утримання 25 хвилин.

Характеристики (-)-форми були наступними.

ESI-MS; маса/заряд: 267 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

5 δ (ppm): 2,32-2,48 (m, 5H), 2,94 (dt, J=16,7, 5,9 Гц, 1H), 3,06 (dt, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 4,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,62 (brs, 2H), 4,95-5,08 (m, 1H), 6,89 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H).

Характеристики (+)-форми були наступними.

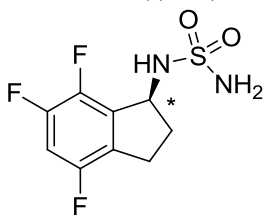
ESI-MS; маса/заряд: 267 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

10 δ (ppm): 2,32-2,48 (m, 5H), 2,94 (dt, J=16,7, 5,9 Гц, 1H), 3,06 (dt, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 4,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 4,62 (brs, 2H), 4,95-5,08 (m, 1H), 6,89 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=8,5, 4,9 Гц, 1H).

[0121] Приклад 29

Синтез (-)-N-(4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



15 Названу сполуку (370 мг, 1,39 ммоль) одержували у вигляді рацемату з 4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337125-68-4, 1,10 г, 5,90 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(4) та 1-(5).

20 Оптичне розділення одержаного рацемату (340 мг, 1,28 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAKTM IC, 20 мм I.D. x 250 мм, 20 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (157 мг, 0,590 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали першою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 18 хвилин.

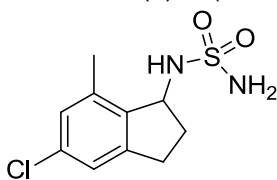
ESI-MS; маса/заряд: 289 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

25 δ (ppm): 2,20-2,39 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 1H), 4,54-4,83 (m, 3H), 5,13-5,29 (m, 1H), 6,87 (ddd, J=10,0, 7,8, 5,9 Гц, 1H).

[0122] Приклад 30

Синтез (±)-N-(5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



30 Бензил-N-(5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміоїлкарбамат (196 мг, 0,497 ммоль) одержували з 5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337697-66-1, 121 мг, 0,666 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(4).

Названу сполуку (71 мг, 0,272 ммоль) одержували у вигляді рацемату з бензил-N-(5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміоїлкарбамату (168 мг, 0,425 ммоль) способом, аналогічним описаному в прикладі 1-(5).

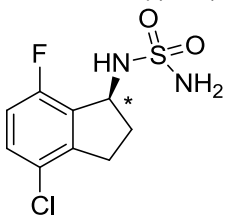
ESI-MS; маса/заряд: 283 [M+Na]⁺

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,34-2,46 (m, 5H), 2,84 (ddd, J=16,5, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J=16,5, 8,4, 8,4, 1H), 4,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,56 (brs, 2H), 4,94-5,04 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

[0123] Приклад 31

Синтез (-)-N-(4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду



40 До розчину 4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-аміну (номер за CAS 1337690-24-0, 371 мг, 2,00 ммоль) та TEA (0,697 мл, 5,00 ммоль) в DCM (10 мл) додавали сульфаміохлорид (462 мг, 4,00 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній

температурі. До реакційної суміші додавали AcOEt та воду та розділяли шари. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник концентрували в вакуумі та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (градієнт 20 %-33 % AcOEt в н-гептані) з одержанням названої сполуки (165 мг, 0,623 ммоль) у вигляді рацемату.

Оптичне розділення одержаного рацемату (139 мг, 0,525 ммоль) проводили шляхом HPLC (CHIRALPAK™ IA, 20 мм I.D. x 250 мм, 25 % EtOH в н-гексані, 10 мл/хв) з одержанням (-)-форми названої сполуки (52 мг, 0,196 ммоль, >99 % е.н.), яку елюювали другою з 2 оптичних ізомерів з часом утримання 22 хвилини.

ESI-MS; маса/заряд: 287, 289 [M+Na]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ (ppm): 2,26-2,34 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 4,63 (brs, 2H), 4,66 (brs, 1H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H).

[0124] (Довідковий приклад 1)

Рентгеноструктурний аналіз N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду Тверду білу речовину, одержану в прикладі 1-(5), розчиняли в MeOH та толуолі та піддавали рекристалізації за допомогою способу випарювання розчинника.

Рентгеноструктурний аналіз проводили з використанням одержаного монокристала.

Результати збору даних та рентгеноструктурного аналізу представлені в таблиці 1, а атомні координати показані в таблиці 2. Абсолютну конфігурацію названої сполуки визначали виходячи з таких результатів.

[0125]

Таблиця 1

Температура	100 K
Довжина хвилі	0,7107 Å
Кристалічна система, група симетрії кристалічної решітки	Моноклінна, I2
Параметри кристалічної решітки	a=12,975 (7) Å
	b=4,963 (3) Å
	c=33,74 (2) Å
	β = 98,15 (2)°
Об'єм	2151 (2) Å ³
Величина Z, розрахована щільність	8, 1,755 г/см ³
Розміри кристала	0,20×0,10×0,10 мм
Загальне число відображень/число незалежних відображень	7908/4056 [R _{int} =0,0412]
Повнота	70,1 %
Рішення структури	Прямі способи (SHELX97)
Уточнення	Метод найменших квадратів у повноматричному приближенні на основі F ²
Число відображень/параметрів	4056/341
Критерій відповідності	1,066
R-фактор (всі дані)	0,0398
R-фактор (I > 2σ (I))	0,0389
Параметр Флека	-0,12 (8)
Максимальний та мінімальний піки електронної щільності на кінцевій різницевій карті Фур'є	0,52 та -0,47 е/Å ³

[0126]

Таблиця 2

Атом	x	y	z	B (екв.)
S1	0,66860(5)	1,1453(2)	0,04848(2)	0,523(13)
S2	0,33982(5)	-0,3815(2)	0,08182(2)	0,534(13)
F1	0,9462(2)	1,1782(6)	0,03401(6)	2,55(5)
F2	0,8837(2)	0,7746(5)	0,02197(5)	1,94(4)
F3	1,0477(2)	0,1913(5)	0,18786(5)	1,72(4)

Продовження таблиці 2

F4	0,76903(13)	0,7856(5)	0,15680(5)	1,45(4)
F5	0,2629(2)	-0,4533(5)	0,18975(6)	1,63(4)
F6	0,22095(13)	-0,0561(5)	0,16562(6)	1,79(4)
F7	0,6409(2)	0,5667(5)	0,24296(7)	3,28(6)
F8	0,5767(2)	0,0236(5)	0,12874(6)	1,73(4)
O1	0,6856(2)	1,3908(5)	0,07134(6)	0,87(4)
O2	0,5685(2)	1,0201(5)	0,04407(6)	0,83(4)
O3	0,2877(2)	-0,6171(5)	0,09423(6)	1,04(4)
O4	0,2906(2)	-0,2444(5)	0,04672(6)	1,01(4)
N1	0,7474(2)	0,9234(6)	0,06963(7)	0,63(4)
N2	0,6931(3)	1,2225(7)	0,00419(8)	1,42(6)
N3	0,3529(2)	-0,1541(6)	0,11579(7)	0,89(5)
N4	0,4581(2)	-0,4747(7)	0,08027(8)	1,04(5)
C1	0,8556(2)	0,9751(7)	0,08358(8)	0,71(5)
C2	0,9295(3)	0,9382(8)	0,05181(9)	1,30(6)
C3	1,0297(3)	0,8054(8)	0,07165(9)	1,22(6)
C4	0,9960(2)	0,6698(7)	0,10748(8)	0,79(5)
C5	1,0477(2)	0,4717(7)	0,13193(9)	0,93(6)
C6	1,0004(3)	0,3878(7)	0,16354(9)	1,02(6)
C7	0,9074(3)	0,4818(8)	0,17276(9)	1,16(6)
C8	0,8589(2)	0,6795(8)	0,14792(9)	1,09(6)
C9	0,9001(2)	0,7762(7)	0,11510(9)	0,71(5)
C10	0,3896(2)	-0,2109(7)	0,15757(8)	0,59(5)
C11	0,3017(3)	-0,2051(7)	0,18443(9)	0,95(5)
C12	0,3446(3)	-0,0697(8)	0,22358(10)	1,41(6)
C13	0,4388(3)	0,0810(6)	0,21379(9)	0,82(5)
C14	0,4979(3)	0,2722(8)	0,23671(9)	1,49(6)
C15	0,5824(3)	0,3787(8)	0,22139(11)	1,97(7)
C16	0,6111(3)	0,3013(8)	0,18533(11)	1,76(7)
C17	0,5503(3)	0,1041(7)	0,16364(9)	1,03(6)
C18	0,4642(2)	-0,0010(7)	0,17711(8)	0,82(5)
H1	0,8635	1,1616	0,0948	0,85
H2A	1,0846	0,9410	0,0798	1,47
H3B	1,0558	0,6726	0,0536	1,47
H4	1,1123	0,3988	0,1269	1,11
H5	0,8778	0,4147	0,1950	1,39
H6	0,7232	0,7605	0,0729	0,75
H7	0,7480	1,3235	0,0061	1,17
H8	0,6988	1,0969	-0,0114	1,91
H9	0,4243	-0,3912	0,1598	0,71
H10A	0,3645	-0,2047	0,2449	1,69
H11B	0,2929	0,0555	0,2324	1,69
H12	0,4811	0,3279	0,2620	1,78
H13	0,6696	0,3786	0,1756	2,11
H14	0,3371	0,0132	0,1088	1,07
H15	0,4673	-0,6088	0,0648	2,80
H16	0,4954	-0,3328	0,0723	2,37

[0127] (Довідковий приклад 2)

5 Рентгеноструктурний аналіз N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду

Тверду білу речовину, одержану у прикладі 11-(6), розчиняли в EtOH та н-гексані та піддавали рекристалізації за допомогою градієнта температур з одержанням мікрокристалів. Мікрокристали розчиняли в Et₂O та додатково піддавали рекристалізації за допомогою способу випарювання розчинника.

Рентгеноструктурний аналіз проводили з використанням одержаного монокристала.

Результати збору даних та рентгеноструктурного аналізу представлені в таблиці 3, а атомні координати показані в таблиці 4. Абсолютну конфігурацію названої сполуки визначали виходячи з таких результатів.

5 [0128]

Таблиця 3

Температура	100 K
Довжина хвилі	1,5418 Å
Кристалічна система, група симетрії кристалічної решітки	Моноклінна, P2 ₁
Параметри кристалічної решітки	a=8,6474 (3) Å
	b=7,6050 (2) Å
	c=8,7054 (3) Å
	$\beta = 100,345 (3)^\circ$
Об'єм	563,19 (4) Å ³
Величина Z, розрахована щільність	2, 1,546 г/см ³
Розміри кристала	0,20×0,10×0,10 мм
Загальне число відображень/число незалежних відображень	5898/1998 [R _{int} =0,0479]
Повнота	98,7 %
Рішення структури	Прямі способи (SHELX97)
Уточнення	Метод найменших квадратів у повноматричному приближенні на основі F ²
Число відображень/параметрів	1998/163
Критерій відповідності	1,128
R-фактор (всі дані)	0,0530
R-фактор (I > 2σ (I))	0,0481
Параметр Флека	0,02 (4)
Максимальний та мінімальний піки електронної щільності на кінцевій різницевій карті Фур'є	0,34 та -1,02 е/Å ³

[0129]

Таблиця 4

Атом	x	y	z	B (екв.)
S1	0,1572(1)	0,4621(1)	0,5199(1)	1,79(3)
F2	0,0744(3)	0,5656(4)	0,8851(3)	2,63(6)
F3	0,0241(3)	0,2859(4)	0,8642(3)	2,62(6)
O5	0,1999(4)	0,2897(4)	0,4775(4)	2,20(6)
O18	0,1789(4)	0,6092(4)	0,4240(4)	2,46(6)
N6	0,2664(4)	0,5054(4)	0,6876(4)	1,61(6)
N7	-0,0242(5)	0,4536(7)	0,5286(4)	2,14(7)
C8	0,1416(6)	0,4043(6)	0,9110(5)	1,97(8)
C9	0,2761(5)	0,3829(5)	0,8175(5)	1,47(7)
C10	0,4217(5)	0,4048(6)	0,9402(5)	1,66(7)
C11	0,5787(5)	0,4130(6)	0,9159(5)	2,10(8)
C12	0,6927(6)	0,4239(6)	1,0487(6)	2,58(9)
C13	0,6581(6)	0,4274(6)	1,1999(6)	2,64(9)
C14	0,5028(6)	0,4174(6)	1,2212(5)	2,44(9)
C15	0,3858(6)	0,4041(6)	1,0885(5)	1,98(8)
C16	0,2115(5)	0,3830(7)	1,0839(5)	2,29(9)
C17	0,6204(6)	0,4078(8)	0,7548(6)	3,0(1)
H4	-0,067(5)	0,377(7)	0,559(5)	0,0(8)
H6	0,3203	0,6041	0,7001	1,93
H9	0,2736	0,2601	0,7759	1,76
H12	0,7997	0,4293	1,0370	3,10

Продовження таблиці 4

H13	0,7406	0,4365	1,2877	3,16
H14	0,4771	0,4196	1,3228	2,93
H16A	0,1713	0,4745	1,1475	2,75
H16B	0,1871	0,2656	1,1225	2,75
H17A	0,7336	0,3880	0,7636	3,64
H17B	0,5920	0,5200	0,7018	3,64
H17C	0,5626	0,3122	0,6945	3,64
H19	-0,070(8)	0,55(1)	0,551(9)	4(2)

[0130] (Довідковий приклад 3)

Рентгеноструктурний аналіз N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду

5 Тверду білу речовину, одержану в прикладі 12-(9), розчиняли в EtOH та піддавали рекристалізації за допомогою способу дифузії парів з використанням толуолу в якості резервуарного розчину. Рентгеноструктурний аналіз проводили з використанням одержаного вище монокристала.

10 Результати збору даних та рентгеноструктурного аналізу представлені в таблиці 5, а атомні координати показані в таблиці 6. Абсолютну конфігурацію названої сполуки визначали виходячи з таких результатів.

[0131]

Таблиця 5

Температура	100 K
Довжина хвилі	0,7107 Å
Кристалічна система, група симетрії кристалічної решітки	Моноклінна, P2 ₁
Параметри кристалічної решітки	a=4,708 (7) Å
	b=7,495 (11) Å
	c=15,66 (3) Å
	$\beta = 90,926 (3)^\circ$
Об'єм	553 (2) Å ³
Величина Z, розрахована щільність	2, 1,684 г/см ³
Розміри кристала	0,20×0,20×0,02 мм
Загальне число відображень/число незалежних відображень	6974/2195 [R _{int} =0,1065]
Повнота	77,4 %
Рішення структури	Прямі способи (SHELX97)
Уточнення	Метод найменших квадратів у повноматричному приближенні на основі F ²
Число відображень/параметрів	2195/172
Критерій відповідності	1,132
R-фактор (всі дані)	0,0914
R-фактор (I > 2σ (I))	0,0692
Параметр Флека	0,0 (3)
Максимальний та мінімальний піки електронної щільності на кінцевій різницевій карті Фур'є	0,71 та -0,71 е/Å ³

[0132]

Таблиця 6

Атом	x	y	z	B (екв.)
S1	1,2336(3)	0,2417(3)	0,09702(9)	1,89(3)
F1	1,0091(8)	0,0964(5)	0,2896(3)	2,14(7)
F2	1,4190(8)	0,1968(6)	0,3304(3)	2,33(8)
F3	0,3417(8)	0,8204(6)	0,4194(3)	2,60(8)
O1	1,0577(10)	0,1451(7)	0,0386(3)	2,31(9)

Продовження таблиці 6

O2	1,4639(10)	0,1479(7)	0,1365(3)	2,21(9)
N1	1,0183(11)	0,3243(8)	0,1649(3)	1,79(10)
N2	1,3717(12)	0,4204(9)	0,0564(4)	2,24(11)
C1	1,1199(13)	0,3943(9)	0,2475(4)	1,75(11)
C2	1,1449(12)	0,2475(10)	0,3169(4)	1,80(10)
C3	1,012(2)	0,3159(10)	0,3983(4)	1,94(11)
C4	0,8503(12)	0,4786(9)	0,3690(4)	1,52(11)
C5	0,659(2)	0,5802(9)	0,4157(4)	1,80(11)
C6	0,5365(12)	0,7227(10)	0,3758(4)	1,63(11)
C7	0,6039(13)	0,7793(9)	0,2942(4)	1,97(12)
C8	0,7994(12)	0,6798(9)	0,2484(4)	1,65(11)
C9	0,916(2)	0,5260(9)	0,2861(4)	1,73(11)
C10	0,8837(13)	0,7403(11)	0,1616(4)	2,09(11)
H1	1,3090	0,4527	0,2402	2,10
H2A	0,8836	0,2258	0,4229	2,32
H3B	1,1601	0,3476	0,4414	2,32
H4	0,6160	0,5510	0,4731	2,16
H5	0,5189	0,8832	0,2702	2,36
H6B	1,0913	0,7399	0,1579	2,51
H7C	0,8122	0,8614	0,1515	2,51
H8A	0,8030	0,6593	0,1185	2,51
H9	0,8355	0,3277	0,1523	2,15
H10	1,53(2)	0,404(12)	0,022(6)	4(2)
H11	1,23(3)	0,49(2)	0,008(8)	7(3)

[0133] (Довідковий приклад 4)

Рентгеноструктурний аналіз N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду

5 Тверду білу речовину, одержану в прикладі 19-(2), розчиняли в етанолі та піддавали рекристалізації за допомогою способу випарювання розчинника.

Рентгеноструктурний аналіз проводили з використанням одержаного монокристала.

Результати збору даних та рентгеноструктурного аналізу представлені в таблиці 7, а атомні координати показані в таблиці 8. Абсолютну конфігурацію названої сполуки визначали виходячи з таких результатів.

10

[0134]

Таблиця 7

Температура	300 K
Довжина хвилі	1,5418 Å
Кристалічна система, група симетрії кристалічної решітки	Моноклінна, P2 ₁
Параметри кристалічної решітки	a=5,0695(2) Å
	b=6,7428(3) Å
	c=15,4808(6) Å
	β = 94,627(2)°
Об'єм	527,45(4) Å ³
Величина Z, розрахована щільність	2, 1,557 г/см ³
Розміри кристала	0,30×0,10×0,10 мм
Загальне число відображень/число незалежних відображень	3813/1751 [R _{int} =0,1215]
Повнота	96,7 %
Рішення структури	Прямі способи (SIR92)
Уточнення	Метод найменших квадратів у повноматричному приближенні на основі F ²
Число відображень/параметрів	1751/145
Критерій відповідності	0,888
R-фактор (всі дані)	0,1244

Продовження таблиці 7

R-фактор ($I > 2\sigma(I)$)	0,0781
Параметр Флека	0,00(6)
Максимальний та мінімальний піки електронної щільності на кінцевій різницевій карті Фур'є	0,35 та -0,50 е/Å ³

[0135]

Таблиця 8

Атом	x	y	z	B (екв.)
S1	0,2094(4)	-0,2021(4)	0,4051(2)	5,37(6)
F7	0,334(2)	-0,277(1)	0,1446(5)	10,6(2)
F17	0,963(2)	0,356(2)	0,1157(5)	13,3(3)
O2	0,348(2)	-0,360(1)	0,4543(4)	6,9(2)
O5	-0,046(1)	-0,253(1)	0,3600(4)	6,4(2)
N4	0,145(2)	-0,012(2)	0,4661(5)	6,5(2)
N6	0,406(2)	-0,123(2)	0,3401(4)	5,7(2)
C8	0,651(2)	0,189(2)	0,1922(6)	6,5(3)
C9	0,337(2)	0,040(2)	0,2791(6)	6,1(2)
C10	0,489(2)	0,026(2)	0,1994(6)	5,8(2)
C11	0,805(2)	0,198(2)	0,1230(7)	7,5(3)
C12	0,495(3)	-0,122(2)	0,1378(7)	6,9(3)
C13	0,804(3)	0,054(3)	0,0622(7)	8,4(3)
C14	0,414(3)	0,254(2)	0,3148(7)	9,8(4)
C15	0,645(3)	-0,111(2)	0,0695(7)	7,5(3)
C16	0,624(3)	0,331(2)	0,2651(8)	9,8(4)
H6	0,5601	-0,1764	0,3401	6,86
H9	0,1472	0,0357	0,2618	7,32
H13	0,9096	0,0657	0,0159	10,08
H14A	0,2609	0,3403	0,3086	11,74
H14B	0,4746	0,2462	0,3758	11,74
H15	0,6406	-0,2121	0,0285	8,96
H16A	0,7888	0,3398	0,3013	11,79
H16B	0,5781	0,4619	0,2428	11,79

5 [0136] Приклади фармакологічних тестів

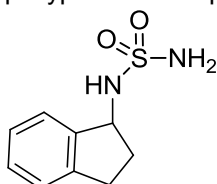
Автори даного винаходу проводили наступні тести для підтвердження фармакологічної активності даних сполук.

Дані тести використовували для оцінки інгібіторного ефекту сполуки відносно судомного нападу.

- 10 Модель кіндлінгу являє собою модель епілепсії, що точно відображає патологію у людини, та вона демонструє гарну прогноуючу здатність щодо клінічних ефектів у людини. Крім цього, рівень нейротоксичних ефектів оцінювали шляхом вимірювання рухової недостатності/координації в тесті стрижня, що обертається.

- 15 Така сполука була описана в патентній літературі 1 (приклад 4), патентній літературі 2 (приклад 5b) та непатентній літературі 2 (сполука 17).

Автори даного винаходу одержували її у відповідності з процедурою одержання з патентної літератури 1 та використовували її в якості еталонної сполуки.



[0137] (Тестовий приклад 1)

- 20 Мишача модель корнеального кіндлінгу

Самців мишей C57Bl/6 піддавали стимуляції двічі на день протягом 10 днів. Електростимуляцію з силою струму 4,0 мА та тривалістю 3 с (частота повторення імпульсів 50 Гц) застосовували через змочені сольовим розчином мідні електроди, розміщені на рогівці.

Тяжкість нападу класифікували згідно з модифікованою системою оцінювання шкали Racine (Clin. Neurophysiol. 1972;32:281-294): 1 бал, помірний лицевий клонус та моргання; 2, сильний лицевий клонус, кивання головою, жування; 3, унілатеральний або клонус передніх кінцівок з чередуванням; 4, білатеральний клонус передніх кінцівок з підйомом на задні лапи та падінням; 5, білатеральний клонус передніх кінцівок з підйомом на задні лапи та падінням; 6, тонічне розгинання передніх та/або задніх кінцівок. Для оцінки використовували тварин з завершеним кіндлінгом з балом тяжкості 4 або більше.

Тестові сполуки розчиняли в розчиннику (0,45 % метилцелюлози/4,5 % кремофору/10 % DMSO), а потім вводили мишам перорально (р.о.), або інтраперитонеально (і.р.). Розчинник вводили перорально в якості контролю.

Електростимуляцію проводили через 1 годину після р.о. або через 20 хвилин після і.р. введення. Параметри стимуляції були такими самими, як під час процедури кіндлінгу. Після електростимуляції тяжкість нападу реєстрували протягом 30 секунд згідно зі шкалою Racine.

Для підрахунку середньої оцінки тяжкості нападу для кожної дози використовували від чотирьох до десяти тварин. Що стосується ефективної сполуки, сполуку визнавали ефективною при зниженні бала тяжкості нападу до 2 або менше, та розраховували ефективну дозу (ED_{50}), при якій у 50 % використовуваних у тесті тварин проявилася ефективність.

Результати протиепілептичного ефекту показані в таблиці 9. Тестова сполука продемонструвала більш сильний протиепілептичний ефект у порівнянні з еталонною сполукою.

[0138]

Таблиця 9

№ сполуки.	Бал тяжкості нападу (середній)			(шлях введення)
	доза 10 мг/кг	доза 25 мг/кг	доза 50 мг/кг	
Еталонна сполука	4,67	3,17	1,33	р.о.
1	2	0	0	р.о.
2	4	0	0	р.о.
3	1,5	0	ND	р.о.
4	ND	0	0	р.о.
5	2	0	ND	р.о.
6	1	0	0,25	р.о.
7	3,5	0,25	ND	і.р
8	3	0	ND	і.р
9	ND	0	0	р.о.
10	0	0	ND	р.о.
11	0,5	0	ND	р.о.
12	0	0	ND	р.о.
13	0	ND	ND	р.о.
14	ND	0	ND	р.о.
15	3	0	ND	р.о.
16a	ND	0	ND	р.о.
16b	3,75	0,5	ND	р.о.
17	2	0	0	р.о.
18	2	0	ND	р.о.
19	2	0	ND	р.о.
20	3,25	0	ND	і.р
21	4,25	2	ND	і.р
22a	3	0,25	ND	р.о.
22b	3	0	ND	р.о.

Продовження таблиці 9

23	4,25	0	ND	p.o.
24	3	0	ND	p.o.
25a	1,75	0	ND	p.o.
25b	1	0	ND	p.o.
26	4,25	0	ND	p.o.
27	3	0	ND	p.o.
28a	4	0	ND	p.o.
28b	3,75	0	ND	p.o.
29	3,5	0,83	0	p.o.
30	4,25	0,25	ND	p.o.
31	1,5	0	ND	p.o.

ND: не проводили

[0139] (Тестовий приклад 2)

Щуряча модель кіндлінгу мигдалеподібного тіла

Для експерименту використовували самців щурів Wistar Kyoto (Charles River Japan). Для імплантації електродів для кіндлінгу щурів анестезували пентобарбіталом (65 мг/кг, i.p.) та імплантували триполярний електрод в праву півкулю, націлюючись на базолатеральне мигдалеподібне тіло, з використанням координат з атласу Paxinos and Watson. Електростимуляцію мигдалеподібного тіла починали після постопераційного періоду відновлення тривалістю один тиждень. Починаючи з наступного дня, проводили стимуляції мигдалеподібного тіла постійним струмом (500 мкА, 1 мс, монофазні меандрові імпульси, 50/с протягом 1 с) з інтервалом 1 день до виникнення щонайменше 3 наступних один за одним нападів завершеного кіндлінгу (стадія 5; тяжкість нападу класифікували згідно Racine).

В якості протиепілептичної активності сполук вимірювали порогову величину для індукування післярозрядів в мигдалеподібному тілі (ADT), тобто епілептиформних піків на електроенцефалограмі (EEG). У щурів із завершеним кіндлінгом ADT визначали при проведенні ряду стимуляцій, починаючи від 40 мкА та збільшуючи з кроком приблизно 25 % від попередньої сили струму. Порогову величину визначали як найбільш низьку інтенсивність, що викликала післярозряди (AD) тривалістю щонайменше 3 с вранці в день проведення експерименту.

Вдень тестові сполуки розчиняли в розчиннику (суміш поліетиленгліколю 200, дистильованої води та DMSO у співвідношенні 1:1:1), а потім вводили щурам перорально. Розчинник вводили перорально в якості контролів.

ADT визначали знову через 60 хвилин після введення лікарських засобів. % від величини до введення (ранкові результати) визначали для кожного щура. Результати виражали у вигляді середнього \pm SEM та аналізували за допомогою критерію Даннета для множинних порівнянь (4-9 щурів).

Як показано на фіг. з 1 по 3, сполуки з прикладів 1, 11 і 6 показали дозозалежне підвищення порога післярозряду в щурячій моделі кіндлінгу мигдалеподібного тіла.

Дані результати вказують на інгібуючу дію сполук щодо нападів.

[0140] (Тестовий приклад 3)

Тест за допомогою стрижня, що обертається

Для вимірювання використовували пристрій Ротарод (Rota-rod MK-660C, Muromachi-Kikai Co., Ltd.). Включали мотор та обертання стрижня безперервно прискорювали до частоти 40 об./хв. протягом 180 с.

Використовували самців мишей ddY віком 5 тижнів (Japan SLC). В день експерименту мишей попередньо навчали та для експерименту відбирали лише тих тварин, які були здатні утримуватися на стрижні протягом щонайменше 60 с.

Тестові сполуки розчиняли в розчиннику (0,45 % метилцелюлози/4,5 % кремофору/10 % диметилсульфоксиду), а потім вводили мишам перорально (p.o.) або інтраперитонеально (i.p.). Розчинник вводили перорально або інтраперитонеально в якості контролю. Ефекти сполук вивчали в групах з шести-десяти тварин.

Вимірювали час затримки падіння мишей зі стрижня. Розраховували токсичну дозу, при якій час затримки падіння скорочувався на 50 % значення для розчинника-контролю (TD₅₀).

Терапевтичний індекс розраховували шляхом ділення відповідного значення TD₅₀ у тесті зі стрижнем, що обертається, на значення ED₅₀, визначене при використанні моделі корнеального кіндлінгу.

Розраховані ED₅₀, TD₅₀ та терапевтичний індекс для кожної сполуки показані в таблиці 10. Таким чином, у сполук, які оцінювали в даному тестовому прикладі 3, було виявлено високе значення терапевтичного індексу, яке вказує на те, що дані сполуки є більш безпечними, ніж еталонна сполука.

5 [0141]

Таблиця 10

Сполука (Приклад №)	ED ₅₀	TD ₅₀	Терапевтичний індекс	Шлях введення
Контроль	40	211	5,27	p.o.
1	7,9	390	49,4	p.o.
2	15,4	>200	>13,0	p.o.
5	5,7	404	70,9	p.o.
6	10,2	307	30,1	p.o.
8	10,6	119	11,2	i.p.
11	5	132	26,4	p.o.
12	5,6	143	25,5	p.o.
19	12,4	235	19,0	p.o.
21	10,6	234	22,1	p.o.
29	15,8	157	9,93	p.o.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи:
 - 1) N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 2) N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 3) (+)-N-(2,2,4,6,7-пентафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 4) N-[(1S*)-5-ціано-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 15 5) (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 6) (-)-N-(7-хлор-2,2,4-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 7) (-)-N-(7-хлор-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 8) (-)-N-(7-хлор-2,2,6-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 9) (+)-N-(5-хлор-2,2,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 20 10) N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 11) N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 12) N-[(1S*)-2,2,4-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 13) N-[(1S*)-7-(диформетил)-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 14) N-[(1R*,2R*)-2,4,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 25 15) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 16) (+)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,4-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 17) (-)-N-[(1R*,2R*)-7-хлор-2,5-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 18) (+)-N-[(1R*,2R*)-4-хлор-7-фтор-2-метокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 19) (+)-N-(7-хлор-4-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 30 20) (±)-N-(5-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 21) (-)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 22) (+)-N-(4-фтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 23) (+)-N-(7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 24) (±)-N-(5-хлор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 35 25) (-)-N-(4-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 26) (+)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 27) (-)-N-(7-хлор-5-ціано-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 28) (-)-N-(5-хлор-7-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 29) N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,
 - 40 30) (+)-N-(7-хлор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 31) (+)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,
 - 32) (-)-N-(5-ціано-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,

33) N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду та
 34) (-)-N-(4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи:

1) N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,

2) N-[(1S)-2,2,4,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,

3) (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,

4) (-)-N-(7-хлор-2,2-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду,

5) N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,

6) N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,

7) N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду,

8) N-[(1S)-7-хлор-5-фтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфаміду та

9) (-)-N-(4,6,7-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфаміду.

3. N-[(1S)-2,2,5-трифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

4. (-)-N-(7-хлор-2,2,5-трифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл)сульфамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

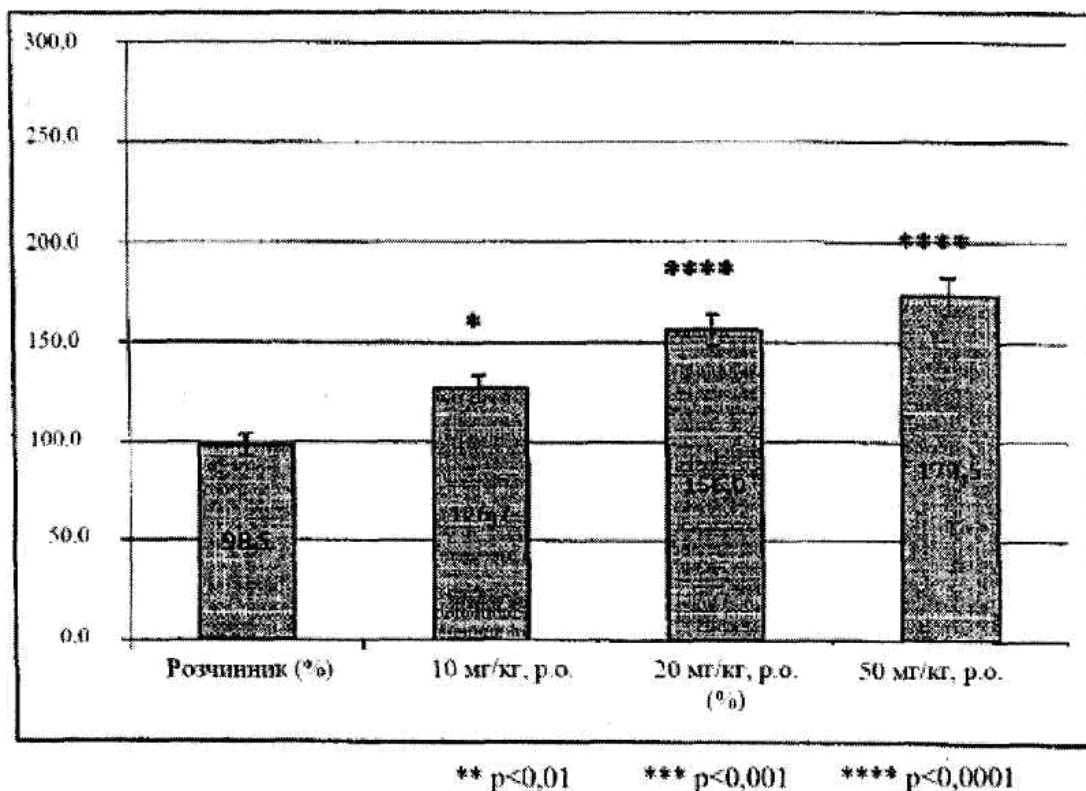
5. N-[(1S)-2,2,5,7-тетрафтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

6. N-[(1S)-2,2-дифтор-7-метил-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

7. N-[(1S)-4,7-дифтор-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]сульфамід або його фармацевтично прийнятна сіль.

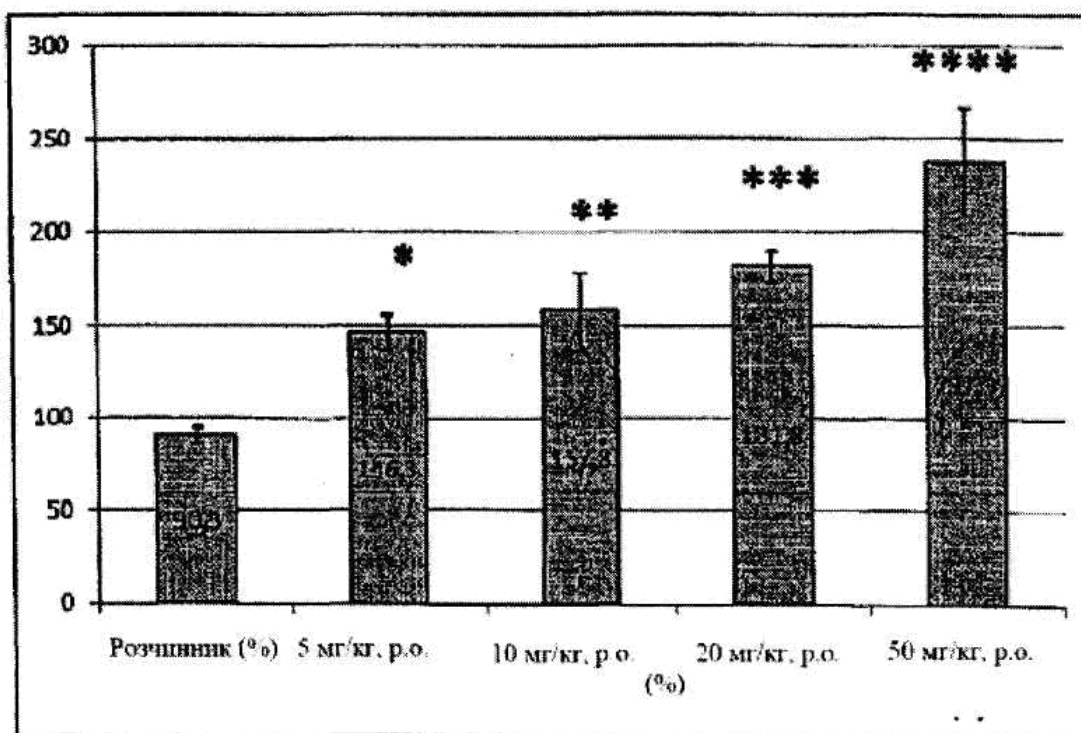
8. Фармацевтична композиція для лікування епілепсії, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-7.

Сполука з прикладу 1



Фіг.1

Сполука з прикладу 11



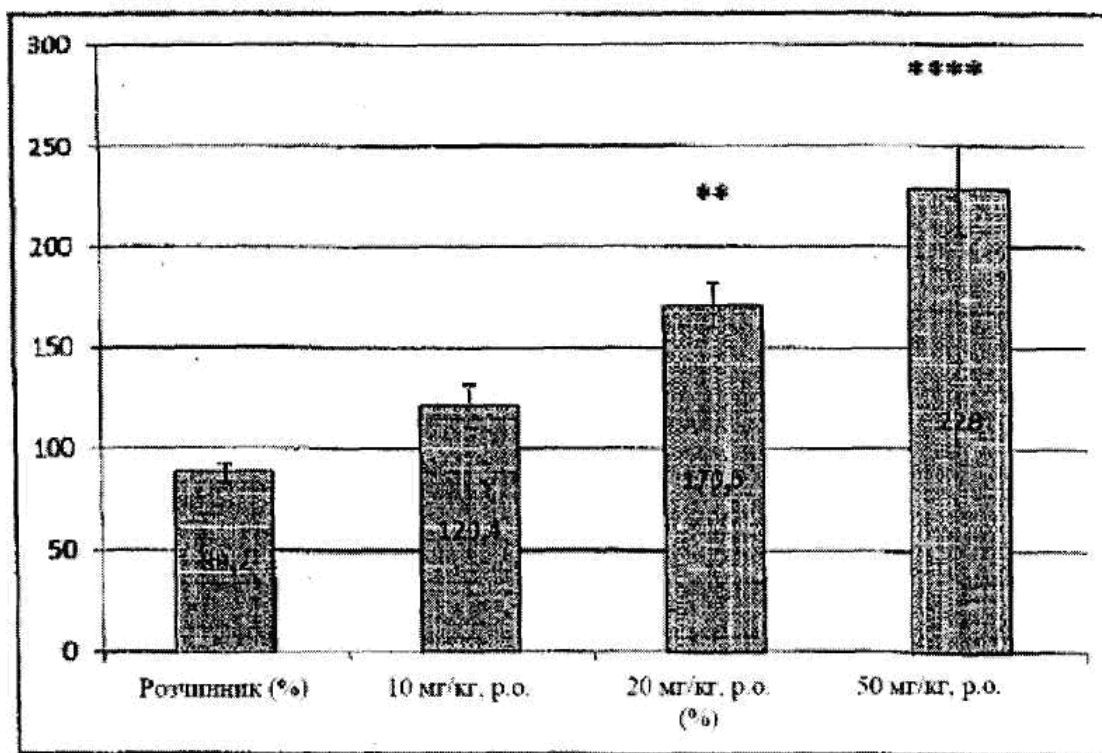
** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$

**** $p < 0,0001$

Фіг. 2

Сполука з прикладу 6



** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ **** $p < 0,0001$

Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601