



УКРАЇНА

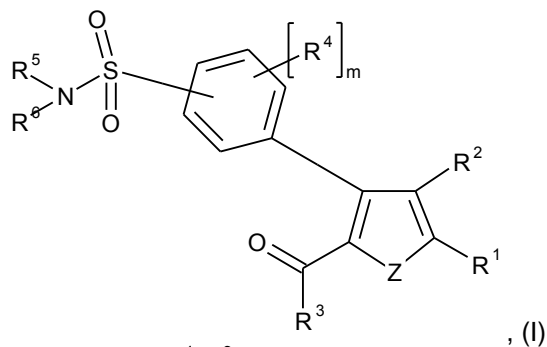
(19) **UA** (11) **112076** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 333/22** (2006.01)**C07D 409/04** (2006.01)**A61K 31/381** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 11194	(72) Винахідник(и): Сінха Нееліма (IN), Джана Гурхарі (IN), Сачхчхідананд Сачхчхідананд (IN), Курхаде Санджай Пралхад (IN), Карчхе Навнатх Попат (IN), Хаджаре Аніл Кашірам (IN), Тілекар Аджай Рамчхандра (IN), Палле Венката П. (IN), Камбодж Раджендер Кумар (IN)
(22) Дата подання заявки: 22.02.2012	(73) Власник(и): ЛЮПІН ЛІМІТЕД, 159, CST Road, Kalina, Santacruz (East), State of Maharashtra, Mumbai 400 098, Maharashtra, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2016	(74) Представник: Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 242/KOL/2011, 1184/KOL/2011	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008002974 (A1), 03.01.2008 TATSUMI ET AL., "(+)-3-[2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octane as potent agonists for the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor", BIOORG. MED. CHEM. LETT., (2004), vol. 14, no. 14, PAGE 3781-3784 TATSUMI ET AL., "(R)-3'-(3-Methylbenzo(b)thiophen-5-yl)-spiro(1-azabicyclo(2,2,2)octane-3,5'-oxazolidin)-2'-one, a Novel and Potent alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist Displays Cognitive Enhancing Properties", J. MED. CHEM., vol. 49, no. 14 (2006), PAGE 4374-4383
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.02.2011, 09.09.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: IN, IN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.11.2013, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2016, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/IB2012/050806, 22.02.2012	

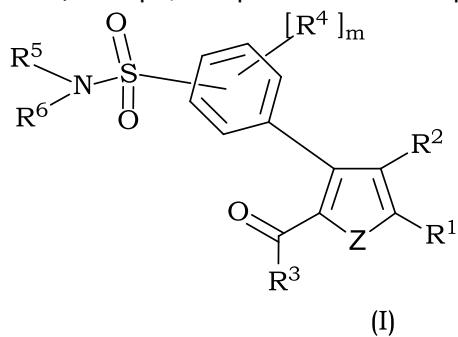
(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНІ ПОХІДНІ**(57) Реферат:**

Розкрито сполуку формули I:

UA 112076 C2

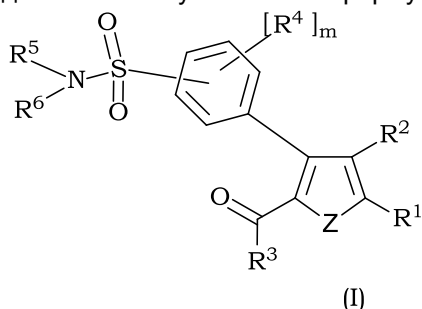


де Z, m і R¹-R⁶ є такими, як описано в даному документі, як модулятор нікотинінових ацетилхолінових рецепторів, особливо підтипу α7, у суб'єкта, що потребує цього, а також її аналоги, проліки, ізотопно заміщені аналоги, метаболіти, фармацевтично прийнятні солі, поліморфи, сольвати, ізомери, клатрати і спільні кристали для застосування або окремо, або в комбінації з придатними іншими лікарськими препаратами і фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки та аналоги. Також розкрито спосіб одержання сполук і їх передбачувані застосування в терапії, особливо в профілактиці і терапії розладів, таких як хвороба Альцгеймера, помірне когнітивне порушення, сенільна деменція і т. ін.



Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук загальної формули I,



їх таутомерних форм, їх стереоізомерів, їх N-оксидів, їх фармацевтично прийнятних солей, поліморфів, сольватів, оптичних ізомерів, комбінацій із придатним лікарським препаратом, фармацевтичних композицій, що їх містять, способів одержання вищезгаданих сполук, і до їх застосування як модулятора субодиноць нікотинного ацетилхолінового рецептора $\alpha 7$ (nACh $\alpha 7$).

Передумови винаходу

Холінергічна передача нервових імпульсів, опосередкована в основному нейротрансмітерним ацетилхоліном (ACh), є переважним регулятором фізіологічних функцій організму через центральну і вегетативну нервові системи. ACh діє на синапси нейронів, що знаходяться в усіх вегетативних гангліях, нервово-м'язових сполуках і центральній нервовій системі. У головному мозку були ідентифіковані два окремі класи цільових рецепторів ACh, а саме мускаринові (mACh) та нікотинні (nACh), які утворюють значний компонент рецепторів, що виконують свої мнемонічні та інші життєві фізіологічні функції.

Нікотинні рецептори ACh (NNR) нервової системи відносяться до класу керованих лігандом іонних каналів (LGIC), що складаються з п'яти субодиноць ($\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 2$ - $\beta 4$), розташованих у гетеропентамерній ($\alpha 4\beta 2$) або гомопентамерній ($\alpha 7$) конфігурації (Paterson D et al., Prog. Neurobiol., 2000, 61, 75-111). $\alpha 4\beta 2$ і nACh $\alpha 7$ складають переважні підтипи, що експресуються в головному мозку ссавців. nACh $\alpha 7$ відомий як терапевтична мішень завдяки своїй надлишковій експресії в центрах навчності і пам'яті головного мозку, гіпокампі та корі головного мозку (Rubboli F et al., Neurochem. Int., 1994, 25, 69-71). Зокрема, nACh $\alpha 7$ характеризується високою проникністю для іонів Ca^{2+} , що відповідає за вивільнення нейротрансмітера і наступну модуляцію збуджувальної та гальмової передачі нервових імпульсів (Alkondon M et al., Eur. J. Pharmacol., 2000, 393, 59-67; Dajas-Bailador F et al., Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25, 317-324). Крім того, високий інфлюкс іонів Ca^{2+} також впливає на довгострокову потенціацію пам'яті за допомогою змін генної експресії (Bitner RS et al., J. Neurosci., 2007, 27, 10578-10587; McKay BE et al., Biochem. Pharmacol., 2007, 74, 1120-1133).

Деякі з останніх досліджень підтвердили роль nACh $\alpha 7$ у нервових процесах, таких як увага, пам'ять і когнітивність (Mansvelder HD et al., Psychopharmacology (Berl), 2006, 184, 292-305; Chan WK et al., Neuropharmacology, 2007, 52, 1641-1649; Young JW et al., Eur. Neuropsychopharmacol., 2007, 17, 145-155). Генні поліморфізми, асоційовані з білком CHRNA7 nACh $\alpha 7$, були залучені до генетичної передачі при шизофренії, пов'язаної з дефіцитами нейрофізіологічної фільтрації сенсорної інформації і, як наслідок, у когнітивне порушення (Freedman R et al., Biol. Psychiatry, 1995, 38, 22-33; Tsuang DW et al., Am. J. Med. Genet., 2001, 105, 662-668). Також доклінічні дослідження на нокаутних по nACh $\alpha 7$ та оброблених антисмисловим олігонуклеотидом мишах продемонстрували порушену увагу і дефектну когнітивність, що підкреслюють важливу роль nACh $\alpha 7$ в когнітивності (Curzon P et al., Neurosci. Lett., 2006, 410, 15-19; Young JW et al., Neuropsychopharmacology., 2004, 29, 891-900). Крім того, фармакологічна блокада nACh $\alpha 7$ погіршує пам'ять, а його активація підсилює пам'ять на доклінічних моделях гризунів, що припускає nACh $\alpha 7$ як мішень для поліпшення когнітивних функцій (Hashimoto K et al., Biol. Psychiatry, 2008, 63, 92-97).

Патологічна функція головного мозку в розладах дефіциту сенсорної інформації була асоційована з нікотинною холінергічною передачею, зокрема, через рецептори $\alpha 7$ (Freedman R et al., Biol. Psychiatry, 1995, 38, 22-33; Tsuang DW et al., Am. J. Med. Genet., 2001, 105, 662-668; Carson R et al., Neuromolecular, 2008, Med. 10, 377-384; Leonard S et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 2001, 70, 561-570; Freedman R et al., Curr. Psychiatry Rep., 2003, 5, 155-161; Cannon TD et al., Curr. Opin. Psychiatry, 2005, 18, 135-140). Передбачається, що дефектна на рівні підпорогової уваги обробка сенсорної інформації є основою когнітивної фрагментації при шизофренії і родинних психоневрологічних розладах (Leiser SC et al., Pharmacol. Ther., 2009,

122, 302-311). Дослідження генетичного зчеплення простежили зв'язок між локусом гена $\alpha 7$ і деякими афективними розладами, розладами уваги, тривожністю і психотичними розладами (Leonard S et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001, 70, 561-570; Suemaru K et al., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119, 295-300).

Порушення в холінергічному і глутаматергічному гомеостазі довго вважали факторами, що викликають у хворого неврологічне захворювання, у тому числі деменцію(ї) (Nizri E et al., *Drug News Perspect.*, 2007, 20, 421-429). Деменція є важким, прогресуючим, багатофакторним когнітивним розладом, що вражає пам'ять, увагу, мову і здатність вирішувати проблеми. Нікотинний рецептор ACh, зокрема взаємодія рецептора $\alpha 7$ з $\alpha \beta_{1-42}$, припускається як попередня патогенна подія при хворобі Альцгеймера, головний причинний фактор деменції (Wang HY et al., *J. Neurosci.*, 2009, 29, 10961-10973). Більш того, генні поліморфізми в CHRNA7 були залучені в деменцію з тількиями Леві (DLB) і хворобу Піка (Feher A et al., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009, 28, 56-62).

Здатність nACh, особливо рецептора $\alpha 7$, модифікувати захворювання знайшла застосування в модифікації хвороби Альцгеймера (AD) і хвороби Паркінсона (PD) шляхом поліпшення виживаності нейронів і запобігання нейродегенерації (Wang et al. 2009; Nagele RG et al., *Neuroscience*, 2002, 110, 199-211; Jeyarasasingam G et al., *Neuroscience*, 2002, 109, 275-285). Крім того, індукована nACh $\alpha 7$ активація протиапоптичного (BCL-2) і протизапального шляхів у головному мозку буде мати нейропротекторні ефекти при нейродегенеративних захворюваннях (Marrero MB et al., *Brain. Res.*, 2009, 1256, 1-7). Дофамін-вмісні нейрони вентральної області покришки (VTA) і латеродорсальне тегментальне ядро (LDT), як відомо, експресують нікотинні рецептори ACh, зокрема, субдиниці $\alpha 4$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$ (Kuzmin A et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203, 99-108). Нікотинні рецептори ACh $\alpha 4\beta 2$ та $\alpha 3\beta 4$, як було визначено з використанням підходу «ген-кандидат», мають сильний механістичний зв'язок з нікотиновою залежністю (Weiss RB et al., *PLo Genet.*, 2008, 4, e1000125). Зокрема, була досліджена ймовірна роль nACh $\alpha 7$ при канабіноїдній залежності (Solinas M et al., *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620). Вареніклін, частковий агоніст $\alpha 4\beta 2$, продемонстрував кращу ефективність у зниженні залежності від паління і запобіганні рецидиву в порівнянні з бупроприоном (Ebbert JO et al., *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).

Наявність сайту високоафінного зв'язування нікотину в nACh $\alpha 4\beta 2$ у спадних гальмових шляхах зі стовбура головного мозку викликало інтерес у відношенні антиноцицептивних властивостей агоністів нікотинного рецептора ACh, таких як епібатидин (Decker MW et al., *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2001, 10, 1819-1830). Деякі нові розробки відкрили галузь застосування нікотинних модуляторів для лікування болю (Rowbotham MC et al., *Pain*, 2009, 146, 245-252). Відповідна модуляція нікотинних рецепторів ACh може забезпечити підхід лікування зв'язаних з болем станів.

Іншою важливою роллю nACh $\alpha 7$ є здатність модулювати продукування прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і рамку групи з високою рухливістю (HMGB-1) у центральній нервовій системі. Отже, був продемонстрований протизапальний і антиноцицептивний ефект при зв'язаних з болем розладах (Damaaj MI et al., *Neuropharmacology*, 2000, 39, 2785-2791). Крім того, «холінергічний протизапальний шлях», як передбачається, є регулятором локального і системного запалення та нейроімунних взаємодій за допомогою нервового і гуморального шляхів (Gallowitsch-Puerta M et al., *Life Sci.*, 2007, 80, 2325-2329; Gallowitsch-Puerta and Pavlov 2007; Rosas-Ballina M et al., *Mol. Med.*, 2009, 15, 195-202; Rosas-Ballina M et al., *J. Intern. Med.*, 2009, 265, 663-679). Селективні модулятори нікотинних рецепторів ACh, зокрема, типу $\alpha 7$, такі як GTS-21, послабляють продукування цитокіну та IL-1 β після впливу ендотоксину. Крім того, nACh $\alpha 7$, як вважається, відіграє центральну роль у патогенезі артриту та в ефективній терапевтичній стратегії для лікування запалення суглобів (Westman M et al., *Scand. J. Immunol.*, 2009, 70, 136-140). Ймовірною роллю nACh $\alpha 7$ також є участь у важкому сепсисі, ендотоксемічному шоці і системному запаленні (Jin Y et al. (2010) *Int. J. Immunogenet.*, Liu C et al., *Crit. Care. Med.*, 2009, 37, 634-641).

Ангіогенез є важливим фізіологічним процесом для виживання клітини і має патологічне значення при раковій проліферації; залучаються деякі нікотинні рецептори ACh, що не відносяться до нервової системи, зокрема, $\alpha 7$, $\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 4$ (Arias HR et al., *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2009, 41, 1441-1451; Heeschen C et al., *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 527-536). Також була досліджена роль нікотинних рецепторів ACh у розвитку раку шийки матки, канцерогенезі легень і дитячих легеневи́х розладах у схильної до паління популяції (Calleja-Macias IE et al., *Int. J. Cancer.*, 2009, 124, 1090-1096; Schuller HM et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 265-277). Деякі агоністи nACh $\alpha 7$, часткові агоністи, були описані в зв'язку з їхньою ефективністю в клінічних і доклінічних дослідженнях. EVP-6124, агоніст nACh $\alpha 7$, показав істотне поліпшення стосовно

обробки сенсорної інформації і біомаркерів порушень когнітивних функцій у фазі Ib дослідження на пацієнтах, що страждають шизофренією (EnVivo Pharmaceuticals press release 2009, Jan 12). GTS-21 (DMXB-Anabaseine), агоніст nACh $\alpha 7$, у фазі II клінічних іспитів показав ефективність у поліпшенні стосовно дефіциту когнітивних функцій при шизофренії та інгібування індукованого ендотоксином вивільнення TNF- α (Olincy A et al., *Biol. Psychiatry*, 2005, 57(8, Suppl.), Abst 44; Olincy A et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63, 630-638; Goldstein R et al., *Acad. Emerg. Med.*, 2007, 14 (15, Suppl. 1), Abst 474). CP-810123, агоніст nACh $\alpha 7$, виявляє здатність захищати від індукованої скополаміном деменції та інгібувати індуковані амфетаміном потенціали, викликані слуховим подразненням, у доклінічних дослідженнях (O'Donnell CJ et al., *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 1222-1237). SSR-180711A, також агоніст nACh $\alpha 7$, поліпшує навченість і пам'ять, а також захищає від індукованої МК-801/скополаміном втрати пам'яті та преімпульсного інгібування в доклінічних дослідженнях (Redrobe JP et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, 602, 58-65; Dunlop J et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 328, 766-776; Pichat P et al., *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32, 17-34). SEN-12333 захищав від індукованої скополаміном амнезії в тесті пасивного уникання в доклінічних дослідженнях (Roncarati R et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 329, 459-468). AR-R-17779, агоніст nACh $\alpha 7$, показує поліпшення в тесті на соціальне упізнавання, виконуваному на щурах (Van KM et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 172, 375-383). ABBF, агоніст nACh $\alpha 7$, показує поліпшення пам'яті соціального упізнавання та оперативної пам'яті у щурів у тесті «водний лабіринт Морріса» (Boess FG et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 321, 716-725). TC-5619, селективний агоніст nACh $\alpha 7$, продемонстрував ефективність на тваринних моделях у відношенні позитивних і негативних симптомів і когнітивної дисфункції при шизофренії (Hauser TA et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2009, 78, 803-812).

Альтернативною стратегією для посилення або забезпечення можливості ендогенної холінергічної передачі нервових імпульсів ACh без безпосередньої стимуляції цільового рецептора є позитивна алостерична модуляція (PAM) nACh $\alpha 7$ (Albuquerque EX et al., *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2001, 15 Suppl 1, S19-S25). Були описані деякі PAM, хоча і на доклінічних стадіях дослідження. A-86774, PAM nACh $\alpha 7$, поліпшує фільтрацію сенсорної інформації у мишей DBA/2 за рахунок значного зниження співвідношення T:C на доклінічній моделі шизофренії (Faghih R et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 3377-3384). XY-4083, PAM nACh $\alpha 7$, нормалізує дефіцит сенсоромоторної фільтрації у мишей DBA/2 і запам'ятовування в радіальному лабіринті з 8 відгалуженнями без зміни кінетичних показників десенсибілізації рецепторів (Ng HJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A.*, 2007, 104, 8059-8064). Ще одна PAM, PNU-120596, глибоко змінює кінетичні показники десенсибілізації nACh $\alpha 7$ і одночасно захищає від порушення преімпульсного інгібування за допомогою МК-801. NS-1738, інша PAM, показала ефективність in-vivo на тваринних моделях у відношенні соціального упізнавання і набуття просторової пам'яті в тесті «водний лабіринт Морріса» (Timmermann DB et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 323, 294-307). До того ж, у деяких опублікованих патентах/заявках, приведених нижче: US20060142349, US20070142450, US20090253691, WO2007031440, WO2009115547, WO2009135944, WO2009127678, WO2009127679, WO2009043780, WO2009043784, US7683084, US7741364, WO2009145996, US20100240707, WO2011064288, US20100222398, US20100227869, EP1866314, WO2010130768, WO2011036167, US20100190819, розкривається ефективність алостеричних модулаторів нікотинових рецепторів ACh і підкреслюється їх терапевтичний потенціал.

Короткий опис винаходу

Відповідно до одного аспекту даного винаходу забезпечуються сполуки, представлені загальною формулою I, їх таутомерні форми, їх стереоізомери, їх фармацевтично прийнятні солі, їх поліморфи, їх сольвати, їх оптичні ізомери, їх комбінації з придатним лікарським препаратом і фармацевтичні композиції, що їх містять.

Таким чином, даний винахід, крім того, відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки загальної формули (I), визначені в даному документі, їх таутомерні форми, їх стереоізомери, їх фармацевтично прийнятні солі, їх поліморфи, їх сольвати, їх оптичні ізомери в комбінації зі звичайними фармацевтично застосовуваними носіями, розріджувачами і т.ін., що може використовуватися для лікування та/або профілактики захворювань, або розладу, або стану, такого як хвороба Альцгеймера (AD), помірне когнітивне порушення (MCI), сенільна деменція, судинна деменція, деменція при хворобі Паркінсона, розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги і гіперактивність (ADHD), деменція, асоційована з тільцями Леві, комплекс AIDS-деменція (ADC), хвороба Піка, деменція, асоційована з синдромом Дауна, хвороба Хантінгтона, дефіцит когнітивних функцій, асоційований із травматичним пошкодженням головного мозку (TBI), зниження когнітивних функцій, асоційоване з ударом, нейропротекція після удару, дефіцити когнітивної і сенсомоторної фільтрації, асоційовані з шизофренією, дефіцит

когнітивних функцій, асоційований з біполярним розладом, когнітивні порушення, асоційовані з депресією, гострий біль, післяхирургічний або післяопераційний біль, хронічний біль, запалення, запальний біль, невропатичний біль, припинення паління, потреба у рості нових кровоносних судин, асоційована з загоєнням ран, потреба у рості нових кровоносних судин, асоційована з васкуляризациєю шкірних трансплантатів, і відсутність кровообігу, артрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, хвороба Крона, виразковий коліт, паучит, запальне захворювання кишечника, целиакія, періодонтит, саркоїдоз, панкреатит, відторгнення трансплантата органу, гостре імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органу, хронічне імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органу, септичний шок, синдром токсичного шоку, септичний синдром, депресія і ревматоїдний спондиліт.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки загальної формули (I), визначені в даному документі, їх таутомерні форми, їх стереоізомери, їх фармацевтично прийнятні солі, їх поліморфи, їх сольвати, їх оптичні ізомери в комбінації зі звичайними фармацевтично застосовуваними носіями, розріджувачами і т.ін., що застосовна для лікування та/або профілактики захворювань, або розладу, або стану, класифікованих або діагностованих як великий або малий нейрокогнітивні розлади, або розлади, що виникають через нейродегенерацію.

Даний винахід також відноситься до способу введення сполуки формули I, визначеної в даному документі, у комбінації з ліками або як доповнення до ліків, застосовуваним при лікуванні розладу дефіциту уваги і гіперактивності, шизофренії та інших когнітивних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, деменція при хворобі Паркінсона, судинна деменція або деменція, асоційована з тільцями Леві, травматичне ушкодження головного мозку.

Даний винахід також відноситься до способу введення сполуки формули I, визначеної в даному документі, у комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, що модифікують захворювання лікарськими засобами або біологічними препаратами для нейродегенеративних розладів, дофамінергічними лікарськими засобами, антидепресантами, типовим або атипичним антипсихотичним засобом або як доповнення до них.

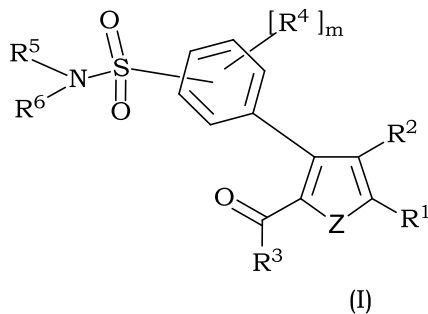
Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I, визначеної в даному документі, в одержанні лікарського препарату для лікування захворювання, або розладу, або стану, вибраного з групи класифікованих або діагностованих як малий або великий нейрокогнітивні розлади або розлади, що виникають через нейродегенерацію.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I, визначеної в даному документі, в одержанні лікарського препарату для лікування захворювання, або розладу, або стану, вибраного з групи, що включає розлад дефіциту уваги і гіперактивність, шизофренію, когнітивні розлади, хворобу Альцгеймера, деменцію при хворобі Паркінсона, судинну деменцію або деменцію, асоційовану з тільцями Леві і травматичне пошкодження головного мозку.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I, визначеної в даному документі, у комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, що модифікують захворювання лікарськими засобами або біологічними препаратами для нейродегенеративних розладів, дофамінергічними лікарськими засобами, антидепресантами або типовим чи атипичним антипсихотичним засобом, або як доповнення до них.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук загальної формули I, їх таутомерних форм, їх стереоізомерів, їх сульфоксидів, їх N-оксидів, їх фармацевтично прийнятних солей, їх поліморфів, їх сольватів, їх оптичних ізомерів, їх комбінацій із придатним лікарським препаратом та фармацевтичних композицій, що їх містять,



де у сполуці формули I

Z вибраний із групи, що включає -S-, -O- і -N(R^a)-;

R^a вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл,

необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений гетероцикліл;

R^1 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл;

5 R^2 вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, галоген, пергалогеналкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, ціано, нітро, $(R^7)(R^8)N$ -, $R^{7a}(=O)N(R^7)$ -, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -, $R^{7a}OC(=O)NR^9$ -, $R^{7a}SO_2N(R^8)$ -, R^7A^1 - і $R^{7a}C(=O)$ -;

10 R^3 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, де кожний із зазначеного необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклілу необов'язково анельований або необов'язково з'єднаний мостиковим зв'язком, $(R^7)(R^8)N$ -, $(R^7)N(OR^8)$ - і R^7A^1 -;

15 $[R^4]_m$ являє собою повторену «m» раз групу « R^4 », кожен R^4 незалежно вибраний із групи, що включає галоген, ціано, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, $R^{7a}C(=O)$ -, $R^{7a}SO_2$ -, R^7A^1 -, $(R^{7a})C(=O)N(R^9)$ -, $(R^7)(R^8)N$ -, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -; де m = 0-3; або дві R^4 групи та атоми вуглецю, до яких вони приєднані, разом утворюють необов'язково заміщену 5- - 6-членну циклічну систему, що необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані з групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;

20 R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, $R^{7a}C(=O)$ -, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений гетероарил; або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;

30 де R^7 , R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений гетероцикліл;

A^1 вибраний із групи, що включає O і S;

35 R^{7a} вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероарил, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений гетероцикліл;

де

40 вираз «необов'язково заміщений алкіл» означає алкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)$ -;

45 вираз «необов'язково заміщений алкеніл» означає алкенільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)$ -;

50 вираз «необов'язково заміщений алкініл» означає алкінільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)$ -;

55 вираз «необов'язково заміщений гетероалкіл» означає гетероалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил і циклоалкіл;

60 вираз «необов'язково заміщений циклоалкіл» означає циклоалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -,

$(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)-$;

вираз «необов'язково заміщений арил» означає (i) арильну групу, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, алкіл-О-, алкеніл-О-, алкініл-О-, пергалогеналкіл-О-, алкіл-N(алкіл)-, алкіл-N(H)-, H_2N -, алкіл- SO_2 -, пергалогеналкіл- SO_2 -, алкіл-C(=O)N(алкіл)-, алкіл-C(=O)N(H)-, алкіл-N(алкіл)C(=O)-, алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, алкіл-N(алкіл) SO_2 -, алкіл-N(H) SO_2 -, H_2NSO_2 -, 3- - 6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибраних з групи, що включає N, O і S, де зазначений 3- - 6-членний гетероцикл необов'язково заміщений алкілом, алкенілом, алкінілом або алкіл-C(=O)-, або (ii) зазначене заміщене або незаміщене арильне кільце, необов'язково злине з циклоалкановим кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, вибраних з S, O, N, через зв'язок, де зазначене циклоалканове кільце або гетероциклічне кільце необов'язково заміщене оксо, алкілом, алкенілом, алкінілом або алкіл-C(=O)-;

вираз «необов'язково заміщений гетероцикліл» означає (i) гетероциклільну групу, незаміщену або заміщену на кільцевих вуглець 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(алкіл)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)-$; (ii) гетероциклільну групу, необов'язково заміщену на кільцевому азоті(ах) одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}OC(=O)-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)-$ і арил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, ціано або нітро;

вираз «необов'язково заміщений гетероарил» означає гетероарильну групу, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, алкіл-О-, алкеніл-О-, алкініл-О-, пергалогеналкіл-О-, алкіл-N(алкіл)-, алкіл-N(H)-, H_2N -, алкіл- SO_2 -, пергалогеналкіл- SO_2 -, алкіл-C(=O)N(алкіл)-, алкіл-C(=O)N(H)-, алкіл-N(алкіл)C(=O)-, алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, алкіл-N(алкіл) SO_2 -, алкіл-N(H) SO_2 -, H_2NSO_2 - і 3- - 6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з групи, що включає N, O і S, де гетероцикл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що включає алкіл, алкеніл, алкініл або алкіл-C(=O)-;

вираз «необов'язково заміщена 5- - 6-членна циклічна система» означає 5- - 6-членну циклічну систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(алкіл)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)-$;

вираз «3- - 10-членна необов'язково заміщена насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система» означає 3- - 10-членну насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(алкіл)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ і $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)-$;

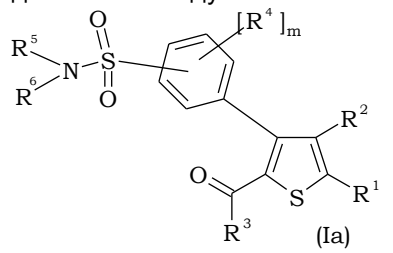
де R^{10} вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу;

і R^{10a} вибраний із групи, що включає алкіл, алкеніл, алкініл, пергалогеналкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероцикліл.

Усякий раз, коли вказується діапазон числа атомів у структурі (наприклад, C_{1-12} , C_{1-8} , C_{1-6} або C_{1-4} алкіл, алкіламіно і т.д.), зокрема, передбачається, що також може використовуватися будь-який піддіапазон або окреме число атомів вуглецю, що підпадає в зазначений діапазон. Таким чином, наприклад, згадування діапазону 1-8 атомів вуглецю (наприклад, C_{1-8}), 1-6 атомів вуглецю (наприклад, C_{1-6}), 1-4 атомів вуглецю (наприклад, C_{1-4}), 1-3 атомів вуглецю (наприклад, C_{1-3}) або 2-8 атомів вуглецю (наприклад, C_{2-8}), як застосовується стосовно будь-якої хімічної групи (наприклад, алкілу, алкіламіно і т.д.), згаданої в даному документі, охоплює і, зокрема, характеризує 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 та/або 12 атомів вуглецю при необхідності, а також будь-який його піддіапазон (наприклад, 1-2 атомів вуглецю, 1-3 атомів вуглецю, 1-4 атомів вуглецю, 1-5 атомів вуглецю, 1-6 атомів вуглецю, 1-7 атомів вуглецю, 1-8 атомів вуглецю, 1-9 атомів вуглецю, 1-10 атомів вуглецю, 1-11 атомів вуглецю, 1-12 атомів вуглецю, 2-3 атомів вуглецю, 2-4 атомів вуглецю, 2-5 атомів вуглецю, 2-6 атомів вуглецю, 2-7 атомів вуглецю, 2-8 атомів вуглецю, 2-9 атомів вуглецю, 2-10 атомів вуглецю, 2-11 атомів вуглецю, 2-12 атомів вуглецю, 3-4 атомів вуглецю, 3-5 атомів вуглецю, 3-6 атомів вуглецю, 3-7 атомів вуглецю, 3-8

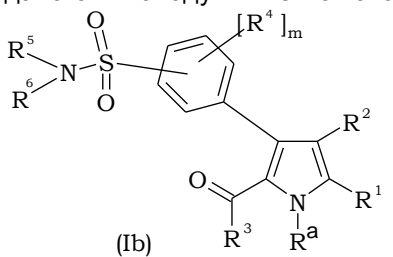
атомів вуглецю, 3-9 атомів вуглецю, 3-10 атомів вуглецю, 3-11 атомів вуглецю, 3-12 атомів вуглецю, 4-5 атомів вуглецю, 4-6 атомів вуглецю, 4-7 атомів вуглецю, 4-8 атомів вуглецю, 4-9 атомів вуглецю, 4-10 атомів вуглецю, 4-11 атомів вуглецю та/або 4-12 атомів вуглецю і т.д. при необхідності).

5 Одним варіантом здійснення даного винаходу являється сполука формули Ia;



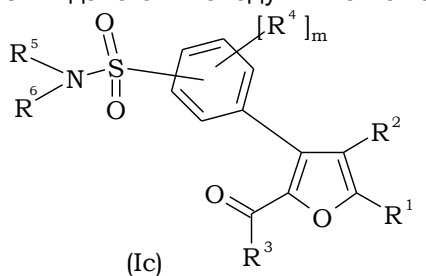
де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і m визначені вище.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу являється сполука формули Ib;



10 де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a$ і m визначені вище.

Ще одним варіантом здійснення даного винаходу являється сполука формули Ic;



де $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ і m визначені вище.

15 У будь-якому з варіантів здійснення даного винаходу, описаних вище, R^1 , зокрема, вибраний із групи, що включає піридил, фураніл, індоліл, N-метилізоіндоліл, бензофураніл, піперазиніл, 4-(4-фторфеніл)піперазиніл, морфолініл, індолініл, 2-оксоіндолініл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, бензопіраніл або феніл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що містить галоген, циклопропіл, трифторметил, метокси, етокси, трифторметокси, метил, етил, диметиламіно, монометиламіно, трет-бутил і 4-метилпіперазиніл.

20 У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, R^2 , зокрема, вибраний із групи, що включає водень, метил, диметиламіно і диметиламінометил.

25 У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, R^3 , зокрема, вибраний із групи, що включає метил, етил, n-пропіл, метокси, етокси, диметиламіно, N-метокси-N-метиламіно, N-(2-гідроксиетил)-N-пропіламіно, ацетиламінометил і піперидиніл.

У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, R^5 і R^6 , зокрема, незалежно вибрані з групи, що включає водень і метил, або R^4 і R^5 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове кільце.

30 У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, m , зокрема, вибраний з 0, 1 або 2, а R^4 вибраний з метилу, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють шестичленний карбоцикл.

У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, R^a , зокрема, вибраний із групи, що включає водень, метил, етил і циклопропілметил.

35 У будь-якому з варіантів здійснення даного винаходу сполуки формули I, R^1 вибраний із групи, що включає піридил, фураніл, індоліл, N-метилізоіндоліл, бензофураніл, піперазиніл, 4-(4-фторфеніл)піперазиніл, морфолініл, індолініл, 2-оксоіндолініл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, бензопіраніл і феніл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, циклопропіл, трифторметил, метокси, етокси,

трифторметокси, метил, етил, диметиламіно, монометиламіно і трет-бутил, 4-метилпіперазиніл; R^2 вибраний із групи, що включає водень, метил, диметиламіно і диметиламінометил; R^3 вибраний із групи, що включає метил, етил, н-пропіл, метокси, етокси, диметиламіно, N-метокси-N-метиламіно, N-(2-гідроксиетил)-N-пропіламіно, ацетиламінометил, піперидиніл; R^5 і R^6 незалежно вибрані з водню і метилу, або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове кільце; m вибране з 0, 1 або 2, і R^4 вибраний з метилу, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють шестичленний карбоцикл; і R^a вибраний із групи, що включає водень, метил, етил і циклопропілметил.

У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, R^1 , зокрема, вибраний із групи, що включає 4-хлорфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-толіл, 4-трет-бутилфеніл, 4-диметиламінофеніл, 3-фторфеніл, феніл, 4-етилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-4-метоксифеніл, піперазин-1-іл, 4-(фторфеніл)піперазиніл, морфоліно, піридин-4-іл, піридин-3-іл, фуран-3-іл, 1H-індол-5-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, бензофуран-5-іл, індолін-5-іл, 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл і 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл).

У будь-якому з варіантів здійснення, описаних вище, Z, зокрема, вибраний як S.

Далі визначені загальні вирази, застосовувані у формулі; однак, зазначені значення не повинні інтерпретуватися як обмежуючий обсяг виразу *per se*.

Вираз «алкіл», як використовується в даному документі, означає вуглеводень з прямим ланцюгом або розгалужений вуглеводень, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Переважно алкільний ланцюг може містити 1-10 атомів вуглецю. Більш переважно алкільний ланцюг може містити до 6 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають без обмеження метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил і н-гексил.

Вираз «алкеніл», як використовується в даному документі, означає «алкільну» групу, визначену вище, що містить 2-20 атомів вуглецю і містить щонайменше один подвійний зв'язок.

Вираз «алкініл», як використовується в даному документі, означає «алкільну» групу, визначену вище, що містить 2-20 атомів вуглецю і містить щонайменше один потрійний зв'язок.

«Алкіл», «алкеніл» або «алкініл», визначені вище, можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)$ -; де R^{10} вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу; і A^1 вибраний з S і O; і R^{10a} вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу.

Вираз «пергалогеналкіл», застосовуваний у даному документі, означає алкільну групу, визначену вище, де всі атоми водню зазначеної алкільної групи заміщені галогеном. Пергалогеналкільна група представлена трифторметилом, пентафторетилом і т.ін.

Вираз «гетероалкіл», як використовується в даному документі, означає модифіковану гетероатомом алкільну групу, де група CH_2 модифікована (або заміщена) $-O$ -, $-S$ -, $-S(O_2)$ -, $-S(O)$ -, $-N(R^m)$ -, $Si(R^m)R^n$ -, де R^m і R^n незалежно вибрані з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклілу. Група включає зв'язки, такі як CH_3-S -, CH_3-CH_2-O -, CH_3-O-CH_2 -, CH_3-S-CH_2 -, $CH_3-N(R^m)-CH_2$ -, $CH_3-Si(R^m)R^n-CH_2$ - і т.ін.

Вираз «циклоалкіл», як використовується в даному документі, означає моноциклічну, біциклічну або трициклічну неароматичну кільцеву систему, що містить від 3 до 14 атомів вуглецю, переважно моноциклічне циклоалкільне кільце, що містить 3-6 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних кільцевих систем включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Біциклічні кільцеві системи також представлені з'єднаною містковим зв'язком моноциклічною кільцевою системою, у якій два несусідніх атоми вуглецю моноциклічного кільця зв'язані алкіленовим містком. Типові приклади біциклічних кільцевих систем включають без обмеження біцикло[3.1.1]гептан, біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан, біцикло[3.2.2]нонан, біцикло[3.3.1]нонан і біцикло[4.2.1]нонан, біцикло[3.3.2]декан, біцикло[3.1.0]гексан, біцикло[4.1.0]гептан, біцикло[3.2.0]гептани, октагідро-1H-інден. Трициклічні кільцеві системи також представлені біциклічною кільцевою системою, у якій два несусідніх атоми вуглецю біциклічного кільця зв'язані зв'язком або алкіленовим містком. Типові приклади трициклічних кільцевих систем включають без обмеження трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонан і трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (адамantan). Вираз циклоалкіл також включає спіросистеми, де одне кільце анельовано на одному атомі вуглецю, такі кільцеві

системи представлені спіро[2.5]октаном, спіро[4.5]деканом, спіро[біцикло[4.1.0]гептан-2,1'-циклопентаном], гексагідро-2'H-спіро[циклопропан-1,1'-пенталеном].

Циклоалкіл, визначений вище, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(алкіл)N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$, $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)-$; де R^{10} вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу; і A^1 вибраний з S і O; і R^{10a} вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу.

Вираз «арил» відноситься до одновалентної моноциклічної, біциклічної або трициклічної ароматичної вуглеводневої кільцевої системи. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антраценіл, фтореніл, інденіл, азуленіл і т.ін. Арильні групи також включають частково насичені біциклічні і трициклічні ароматичні вуглеводні, наприклад тетрагідронафтален. Зазначена арильна група також включає арильні кільця, злиті з гетероарильними або гетероциклічними кільцями, такими як 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл; 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-5-іл; 2,3-дигідро-бензофуран-5-іл; 2,3-дигідро-бензофуран-4-іл; 2,3-дигідро-бензофуран-6-іл; 2,3-дигідро-бензофуран-6-іл; 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл; 2,3-дигідро-1H-індол-4-іл; 2,3-дигідро-1H-індол-6-іл; 2,3-дигідро-1H-індол-7-іл; бензо[1,3]діоксол-4-іл; бензо[1,3]діоксол-5-іл; 1,2,3,4-тетрагідрокінолініл; 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл; 2,3-дигідробензотієн-4-іл, 2-оксоіндолін-5-іл.

Арил, визначений вище, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, алкіл-O-, алкеніл-O-, алкініл-O-, пергалогеналкіл-O-, алкіл-N(алкіл)-, алкіл-N(H)-, H_2N- , алкіл- SO_2- , пергалогеналкіл- SO_2- , алкіл-C(=O)N(алкіл)-, алкіл-C(=O)N(H)-, алкіл-N(алкіл)C(=O)-, алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, алкіл-N(алкіл) SO_2- , алкіл-N(H) SO_2- , H_2NSO_2- , 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, необов'язково заміщені алкілом, алкенілом, алкінілом або алкіл-C(=O)-.

Вираз «гетероарил» відноситься до 5-14-членної моноциклічної, біциклічної або трициклічної кільцевої системи з 1-4 кільцевими гетероатомами, вибраними з O, N, або S, а інші кільцеві атоми являються вуглецем (з відповідними атомами водню, якщо не зазначено інше), де щонайменше одне кільце в кільцевій системі являється ароматичним. Гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками. В одному варіанті здійснення 0, 1, 2, 3 або 4 атоми кожного кільця гетероарильної групи можуть бути заміщені замісником. Приклади гетероарильних груп включають піридил, 1-оксопіридил, фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, оксадіазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, хінолініл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, триазоліл, тіадіазоліл, ізохінолініл, бензоксазоліл, бензофураніл, індолізиніл, імідазопіридил, тетразоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензоксадіазоліл, індоліл, азаіндоліл, імідазопіридил, хіназолініл, пуриніл, піроло[2,3]піримідиніл, піразоло[3,4]піримідиніл і бензо(b)тієніл, 2,3-тіадіазоліл, 1H-піразоло[5,1-c]-1,2,4-триазоліл, піроло[3,4-d]-1,2,3-триазоліл, циклопентатриазоліл, 3H-піроло[3,4-c]ізоксазоліл і т.ін.

Гетероарил, визначений вище, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, алкіл-O-, алкеніл-O-, алкініл-O-, пергалогеналкіл-O-, алкіл-N(алкіл)-, алкіл-N(H)-, H_2N- , алкіл- SO_2- , пергалогеналкіл- SO_2- , алкіл-C(=O)N(алкіл)-, алкіл-C(=O)N(H)-, алкіл-N(алкіл)C(=O)-, алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, алкіл-N(алкіл) SO_2- , алкіл-N(H) SO_2- , H_2NSO_2- , 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибраних з N, O і S, необов'язково заміщених алкілом, алкенілом, алкінілом або алкіл-C(=O)-.

Вираз «гетероцикл» або «гетероциклічний», як використовується в даному документі, означає циклоалкілну групу, де один або кілька атомів вуглецю заміщені -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -N(R^m)-, -Si(R^m)Rⁿ-, де R^m і Rⁿ незалежно вибрані з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу і гетероциклілу. Гетероцикл може бути з'єднаний з основним молекулярним фрагментом через будь-який атом вуглецю або будь-який атом азоту, що міститься у гетероциклі. Типові приклади моноциклічного гетероциклу включають без обмеження азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл,

піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Типові приклади біциклічного гетероциклу включають без обмеження 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодітіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл і 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл. Вираз гетероцикл також включає з'єднані містковим зв'язком гетероциклічні системи, такі як азабіцикло[3.2.1]октан, азабіцикло[3.3.1]нонан і т.ін.

Гетероциклічна група необов'язково може бути заміщена на кільцевому вуглеці одним або декількома замісниками, незалежно вибраними з групи, що містить оксо, галоген, нітро, ціано, арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(алкіл)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=A^1)N(H)$ -; де R^{10} вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу; і A^1 вибраний з S і O; і R^{10a} вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу.

Гетероциклічна група необов'язково може бути додатково заміщена на кільцевому азоті(ах) замісниками, вибраними з групи, що містить арил, гетероарил, алкіл, алкеніл, алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(алкіл)NC(=O)$ -, де R^{10} вибраний з водню, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу; і R^{10a} вибраний з алкілу, алкенілу, алкінілу, пергалогеналкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу або гетероциклілу.

Вираз «оксо» означає двовалентний кисень (=O), приєднаний до основної групи. Наприклад, оксо, приєднаний до вуглецю, утворює карбоніл, оксо, заміщений на циклогексані, утворює циклогексанон, і т.ін.

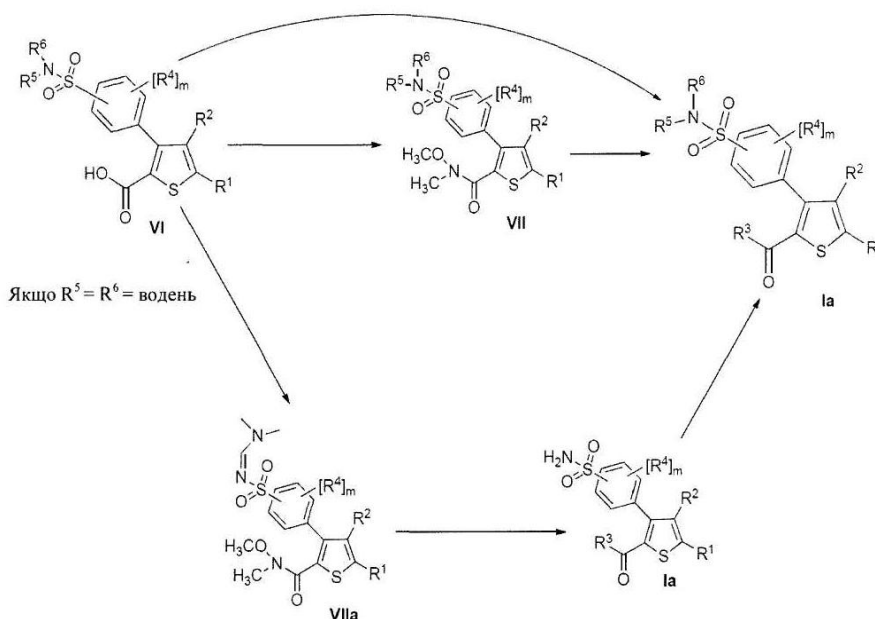
Вираз «анельований» означає розглянуту кільцеву систему, яка анелюється з іншим кільцем, або за атомом вуглецю циклічної системи, або через зв'язок циклічної системи, як у випадку злитих або спірокільцевих систем.

Вираз «з'єднана містковим зв'язком» означає розглянуту кільцеву систему, яка містить алкіленовий місток з 1-4 метиленовими одиницями, що з'єднують два несуміжні кільцеві атоми.

Сполука, її стереоізмери, рацемати, її фармацевтично прийнятна сіль, як описано вище, при цьому сполука, представлена загальною формулою I, вибрана з:

1. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
2. 4-(5-(2-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
3. 4-(5-(3-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
4. 4-(5-(4-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
5. 4-(5-(4-циклопропілфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
6. 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметил)феніл)тіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
7. 4-(5-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
8. 4-(5-(4-етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
9. 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметокси)феніл)тіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
10. 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-толіл)тіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
11. 4-(5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
12. 4-((5-(4-диметиламіно)феніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
13. 4-(5-(3-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
14. 4-(4-метил-5-феніл-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
15. 4-(5-(3-етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
16. 4-(5-(4-етилфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
17. 4-(5-(3,4-дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
18. 4-(5-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
19. 4-(5-(2,4-дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
20. 4-(5-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
21. 4-(5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
22. 4-(4-метил-5-(піперазин-1-іл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
23. 4-(5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
24. 4-(4-метил-5-морфоліно-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
25. 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-4-іл)тіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
26. 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-3-іл)тіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
27. 4-(5-(фуран-3-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
28. 4-(5-(1H-індол-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
29. 4-(4-метил-5-(1-метил-1H-індол-5-іл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміда,

30. 4-(5-(бензофуран-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 31. 4-(5-(індолін-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 32. 4-(4-метил-5-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 - 5 33. 4-(5-(4-хлорфеніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 34. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 35. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 36. 5-(4-хлорфеніл)-N,N,4-триметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксаміда,
 - 10 37. 5-(4-хлорфеніл)-N-метокси-N,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксаміда,
 38. 5-(4-хлорфеніл)-N-(2-гідроксиетил)-4-метил-N-пропіл-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксаміда,
 39. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-(піперидин-1-карбоніл)тїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 40. 4-(2-ацетил-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 - 15 41. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-2-метилбензолсульфонаміда,
 42. метил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксилату,
 43. етил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксилата,
 44. 4-(4-метил-5-(4-метиламинофеніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 45. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-N,N-диметилбензолсульфонаміда.
 - 20 46. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-N-метилбензолсульфонаміда,
 47. 4-(5-(3,4-дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміда,
 48. 1-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тїофен-2-іл)пропан-1-она,
 49. 4-(5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 - 25 50. 5-(4-хлорфеніл)-N,N,1,4-тетраметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміда,
 51. 4-(5-(4-хлорфеніл)-1-етил-4-метил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 52. 4-(5-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-4-метил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 53. 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 - 30 54. 4-(5-(4-фторфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 55. 4-(5-(4-метоксифеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 56. 4-(2-бутирил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 57. 4-(5-(2,4-дихлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 58. 4-(5-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонаміда,
 - 35 59. етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафтаген-1-іл)тїофен-2-карбоксилата,
 60. етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилата.
- Відповідно до іншого аспекту даного винаходу сполуки загальної формули I, де всі символи визначені раніше, одержували способами, описаними нижче. Однак даний винахід не обмежується цими способами; сполуки також можуть бути одержані з використанням процедур, описаних у літературі для структурно споріднених сполук.
- На схемі 1 показано спосіб одержання сполуки відповідно до варіанта здійснення формули Ia. Сполука формули Ia може бути одержана зі сполуки формули VI, де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як описано для загальної формули Ia.
- 45 Якщо $R^5 = R^6 =$ водень



Сполука формули VI може бути перетворена на відповідний їй хлорангідрид з використанням стандартних процедур, відомих у хімії органічного синтезу, або переважно реакцією з оксалілхлоридом у дихлорметані разом з DMF з наступною реакцією з N,O-диметилгідроксиламіном гідрохлоридом у присутності триетиламіну в дихлорметані з забезпеченням сполуки формули VII.

Сполука формули VII реагує з реактивом Грін'єра R^3MgX^1 , де R^3 вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, що може бути анельований або необов'язково з'єднаний містковим зв'язком, і X^1 являє собою галоген, з одержанням сполуки формули Ia, де R^3 вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, що може бути анельований або необов'язково з'єднаний містковим зв'язком, а R^5 і R^6 являються такими самими, як описано для загальної формули I або Ia. Реакція сполуки формули VII з R^3MgX^1 може бути виконана відповідно до процедури, приведеної в літературі, наприклад, у J. Med. Chem., 2009, 52, 3377.

Сполука формули VI, де $R^5 = R^6 = \text{водень}$, може бути перетворена на хлорангідрид з використанням оксалілхлориду в дихлорметані разом з DMF з наступною реакцією з N,O-диметилгідроксиламіном гідрохлоридом в присутності триетиламіну в дихлорметані з забезпеченням сполуки формули VIIa, що потім може бути додатково перетворена на сполуку формули Ia шляхом реагування з R^3MgX^1 , як описано в даному документі вище.

Сполука формули VI альтернативно реагує з $(R^7)(R^8)NH$, $(R^7)(OR^8)NH$ або R^7OH , де R^7 і R^8 визначені у визначенні для R^3 у загальній формулі Ia або I, з одержанням сполуки формули Ia, де R^5 і R^6 являються такими самими, як описано для сполуки формули I або Ia, а R^3 вибраний із групи, що включає $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)(OR^8)N-$ і R^7O- , де R^7 і R^8 визначені у визначенні для R^3 у загальній формулі Ia або I. Реакцію проводили відповідно до умов, відомих у перетворенні карбонових кислот на аміді і складні ефіри, як відомо фахівцю в даній галузі. Реакція може бути проведена в присутності розчинників, наприклад, DMF, THF, галогенованого вуглеводню, такого як хлороформ і дихлорметан, ароматичного вуглеводню, такого як ксилол, бензол, толуол або їхньої суміші, або подібні, у присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин або подібні, при температурі 0-50 °C з використанням реагентів, таких як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду гідрохлорид (EDCI), 1,3-дициклогексилкарбодіїмід (DCC), і допоміжних реагентів, таких як 1-гідрокси-7-азабензотріазол (HOAT), гідроксибензотріазолу гідрат (HOBt) або подібні.

Сполуку формули Ia, де R^1 , R^2 , і R^3 являються такими самими, як описано для сполуки формули I або Ia, а R^5 і R^6 описані для формули I або Ia, за винятком водню, одержували за допомогою наступної реакції сполук формули Ia, де R^5 і R^6 являють собою водень, з реагентами, вибраними з R^5L^1 і R^6L^1 , де L^1 являє собою галоген або $-B(OH)_2$ у присутності основи або з використанням відповідних умов, приведених у літературі, наприклад, у Tetrahedron letters 2005, 46(43), 7295-7298, Tetrahedron letters 2003, 44(16), 3385-3386,

US2003236413, Synthetic Communications 2009, 39(12), 2082-2092, Tetrahedron letters 2010, 51(15), 2048-2051, Tetrahedron letters 2008, 49(18), 2882-2885, і J. Amer. Chem. Soc. 2005, 127(36), 12640-12646.

На схемі 2 показано спосіб одержання сполуки формули VI зі сполуки формули II і альтернативний спосіб для сполуки VI зі сполуки формули VIII.

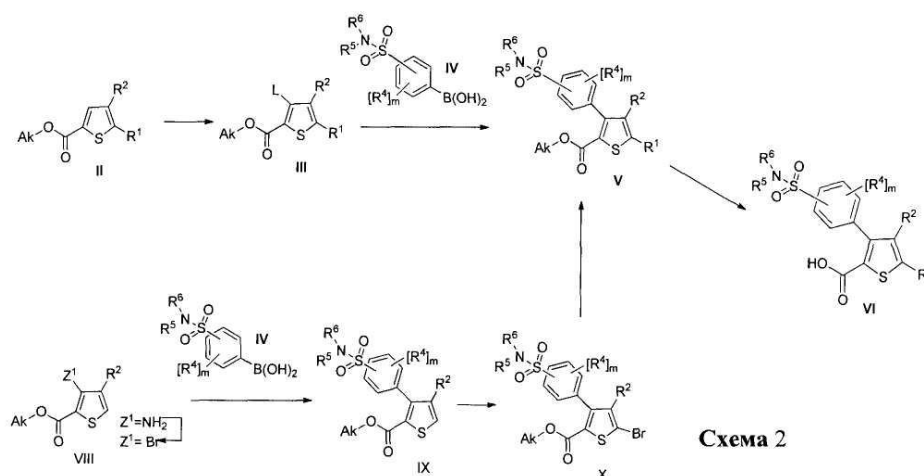


Схема 2

Сполука формули VI, де R^1 розкривається для сполуки загальної формули Ia, а R^2 вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, пергалогеналкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, R^7A^1 - і $R^7aC(=O)$ -, може бути одержана зі сполуки, представлені загальною формулою II, де Ак являє собою алкілну групу, R^1 являє собою необов'язково заміщений необов'язково злитий арил; необов'язково заміщений необов'язково злитий гетероарил; де арил і гетероарил включають злиті кільцеві системи, де арильне або гетероарильне кільце являється злитим з насиченою циклічною системою; і R^2 вибраний з необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, пергалогеналкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, R^7A^1 - і $R^7aC(=O)$ -. Сполуку формули II у свою чергу одержували за допомогою процедур, описаних у літературі, наприклад, у US5608082 і WO2007092751. Групи, що підпадають під R^2 , можуть бути перетворені з однієї на іншу на будь-якому з наступних етапів схеми 1 або 2 за допомогою загального способу перетворення груп.

Сполука формули II при галогенуванні дає сполуку формули III, де L являє собою галоген, а інші символи являються такими самими, як визначено раніше для сполуки формули II. Галогенування може бути проведене при умові, звичайно застосовуваний в хімії органічного синтезу з використанням галогенуючих засобів, таких як бром, трибромід фосфору, хлорид бром, трибромід алюмінію, йодистий водень/йод, хлорид йоду, N-йодсукцинімід, йод/сірчана кислота і N-хлорсукцинімід. Виконували бромовання з використанням бром у присутності хлориду цинку.

Сполуку формули III, одержану на попередньому етапі, піддавали сполученню Судзукі зі сполукою формули IV, де R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено раніше в сполуці формули Ia або I, з одержанням сполуки формули V, де символи R^1 і R^2 являються такими самими, як визначено для сполуки формули II, а R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ia або I. Сполучення Судзукі може бути проведене при різних умовах приєднання з бороновими кислотами і бороновими складними ефірами, добре відомими в галузі техніки. Переважно сполучення Судзукі проводиться в суміші води, етанолу, метанолу і толуолу в присутності основи, такої як фосфат калію або карбонат калію, або подібне, паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) при 50 °C або при більш високій температурі. Боронова кислота, застосовувана в даній реакції, може бути одержана способами, добре відомими з рівня техніки, шляхом гідролізу відповідного боронату. Боронати звичайно комерційно доступні. Крім того, такі боронати також можуть бути одержані шляхом реагування відповідної йод- або бром-вмісної сполуки з алкіллітієм, таким як бутиллітій, а потім реагуванням з боратним складним ефіром, або способами, добре відомими з рівня техніки (EP 1012142; оглядова стаття N. Miyaoura і A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2547).

Гідроліз складноефірного зв'язку сполуки формули V дає сполуку формули VI, де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено вище для сполуки формули V. Гідроліз складноефірного зв'язку може бути проведений з використанням стандартної процедури, як правило, застосовуваної в хімії органічного синтезу або добре відомої з рівня техніки, з

реагентом, таким як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію або подібне, у розчинниках, таких як вода, спирт, THF або подібне, або в їхніх сумішах. Переважно для реакції застосовували водяний розчин гідроксиду натрію і етанол.

5 Як альтернатива, сполука формули VI може бути одержана, виходячи зі сполуки формули VIII, де R^2 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, пергалогеналкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, R^7A^1 і $R^7aC(=O)-$; Ак являє собою алкільну групу; і Z^1 являє собою бром або аміно, наступним чином.

10 Сполуку формули VIII з Z^1 у вигляді бром у одержували шляхом перетворення аміногрупи (зазначена аміносполука являється комерційно доступною) на відповідну групу бром за умови, як правило, застосовуваній в реакції Зандмейера. Воно передбачає діазотування шляхом реагування відповідної аміносполуки з нітритом, наприклад, трет-бутилнітритом або подібним, з наступним обміном галогену, що може бути зручно виконано реакцією з галогенідом міді, переважно бромідом міді(II).

15 Сполуку формули VIII з Z^1 у вигляді бром у піддавали сполученню Судзукі зі сполукою формули IV з одержанням сполуки IX, де символ R^2 являється таким самим, як визначено для сполуки формули VIII вище, і R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ia.

20 Сполука формули IX при бромованні дає сполуку формули X. Бромовання може бути проведене за умови, як правило, застосовуваній в хімії органічного синтезу, з використанням бромуючих засобів. Відповідно до даного винаходу, бромовання проводили з використанням бром у.

25 Сполуку формули X піддавали сполученню Судзукі з $R^1B(OH)_2$, де R^1 визначений у загальній формулі Ia, що має точку приєднання на атомі вуглецю, з одержанням сполуки формули V, де всі символи R^2 , R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено в сполуці формули IX, а R^1 визначений у загальній формулі Ia, що має точку приєднання на атомі вуглецю. Гідроліз складноефірного зв'язку сполуки формули V до сполуки формули VI проводиться по тій самій процедурі і при умовах реакції, як описано раніше. Сполуку формули VI, одержану таким чином, потім перетворювали на сполуку формули Ia з використанням способу, описаного вище в схемі 1. Групи, що попадають під R^2 , можуть бути введені або перетворені з однієї на іншу для одержання необхідних груп, що попадають під сполуку формули Ia, на етапі сполуки формули V або також на наступних етапах.

35 На схемі 3 показано спосіб одержання сполуки формули VI, де R^2 вибраний із групи, що включає $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^7aOC(=O)N(R^9)-$, $R^7aSO_2N(R^7)-$, ціано, нітро і галоген, з дибром-вмісної сполуки формули XI, де Ак являє собою алкільну групу.

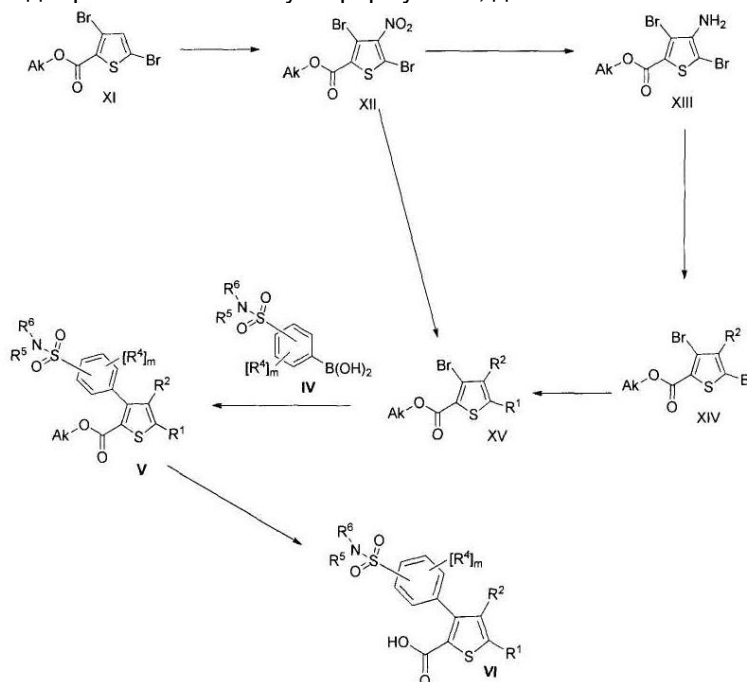


Схема 3

сполука VI, де R^2 вибраний з $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$, $R^7OC(=O)N(R^9)-$, $R^7SO_2N(R^9)-$, ціано, галоген або нітро

Сполука формули VI, де R^2 вибраний з $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$,

$R^{7a}OC(=O)N(R^9)-$, $R^{7a}SO_2N(R^7)-$, ціано, нітро і галогену, може бути одержана, виходячи з дибром-вмісної сполуки формули XI, наступним чином. Сполука XI може бути одержана відповідно до способу, представленого в J. Chem. Soc. Perkin Trans.: Organic and Biorganic chemistry (1972-1999), 1973, сторінки 1766 – 1770.

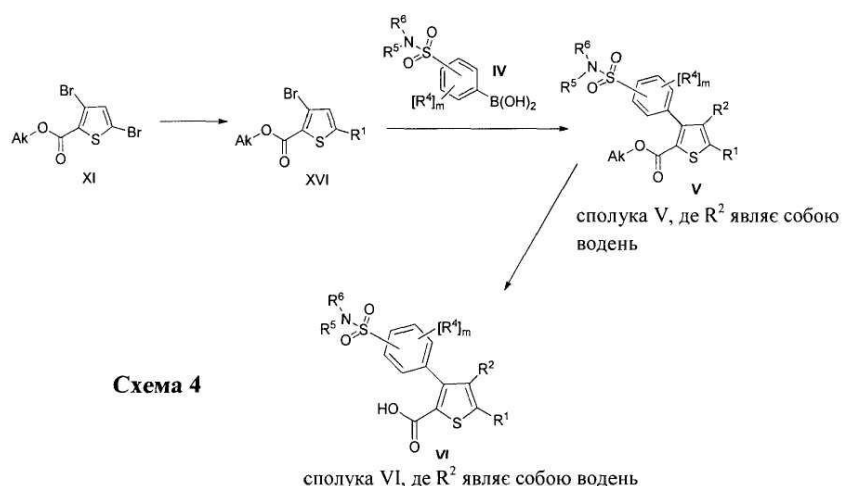
Сполука формули XI при нітруванні дає сполуку XII, яка при відновленні нітрогрупи до аміногрупи дає сполуку формули XIII. Нітрування і подальше її відновлення можуть бути проведені при умовах відповідно до процедур, як правило, відомих або застосовуваних в хімії органічного синтезу. Відповідно до даного винаходу проводиться нітрування з використанням азотної кислоти і відновлення шляхом застосування порошку заліза та оцтової кислоти.

Сполуку формули XIII далі піддавали реакції з реагентами, вибраними з R^7L , R^8L , R^9L , де R^7 , R^{7a} , R^8 і R^9 визначені раніше, за винятком того, що являються воднем, а L являє собою галоген, та/або з реагентами, вибраними з групи, що включає $R^{7a}C(=O)L$, $R^{7a}N=C=O$, $R^{7a}N=C=S$ та $(R^7)(R^8)NC(=O)L$, $R^{7a}A^1C(=O)L$ та $R^{7a}SO_2L$, де R^7 , R^{7a} і R^8 визначені раніше для загальної формули I або Ia, і L являє собою галоген, з одержанням сполуки формули XIV з R^2 у вигляді $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7a}C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, $R^{7a}SO_2N(R^7)-$, R^7A^1- або $R^{7a}C(=O)-$. R^2 у сполуці формули XIV, де R^2 являє собою $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, зручно перетворювали на $(R^7)(R^8)NC(=O)N(R^9)-$ шляхом реакції з аміном формули $(R^7)(R^8)NH$ у присутності придатної основи, такої як алкоксиди лужного металу або триетиламін, або з використанням амідю алюмінію [Tetrahedron 60 (2004) 3439-43] у неполярному органічному розчиннику, такому як толуол, або в полярному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Сполуку формули XIV або сполуку формули XII піддавали сполученню Судзукі з бороновою кислотою формули $R^1B(OH)_2$, де R^1 являється таким самим, як визначено в загальній формулі Ia, при стандартних умовах сполучення Судзукі в присутності основи, вибраної з фосфату калію, карбонату калію і т.ін., і паладієвого каталізатора тетракіс(трифенілфосфін)паладія(0) у розчиннику, вибраному з води, етанолу, метанолу, толуолу і їхньої суміші в будь-якій придатній пропорції, з одержанням сполуки формули XV, де визначення R^1 є таким самим, як визначено в загальній формулі Ia, а R^2 являє собою $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7a}C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, $R^{7a}SO_2N(R^7)-$, R^7A^1- , $R^{7a}C(=O)-$ або нітро.

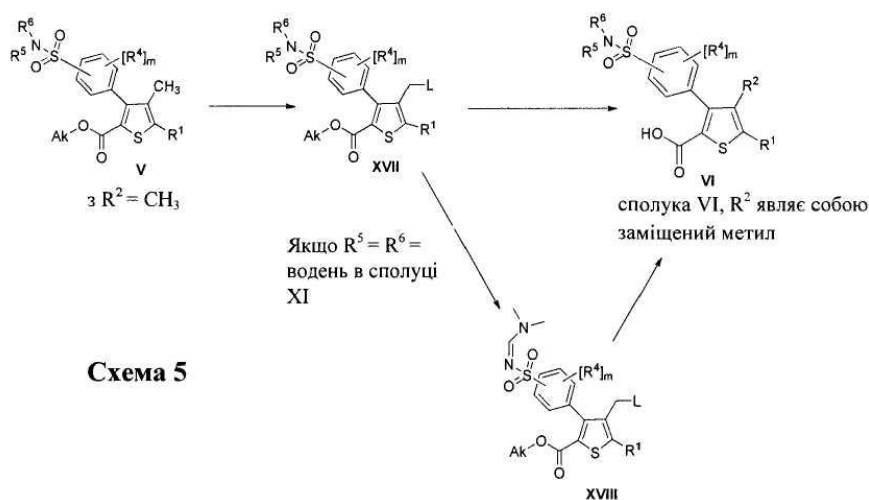
Потім сполуку формули XV піддавали сполученню Судзукі зі сполукою формули IV з одержанням сполуки формули V, де R^1 , R^4 , R^5 , R^6 і m являються таким самим, як визначено в загальній формулі Ia, і R^2 являє собою $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7a}C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, $R^{7a}SO_2N(R^7)-$, R^7A^1- , $R^{7a}C(=O)-$ або нітро. Сполучення Судзукі проводили відповідно до тієї ж процедури, як описано раніше. Сполуку формули V далі перетворювали на сполуку формули VI застосуванням процедур, описаних вище. У сполуці формули V, де R^2 являє собою нітро, нітрогрупа зазначеної сполуки може бути далі перетворена на ціано або галоген, за допомогою відомих способів перетворення функціональних груп.

На схемі 4 показано спосіб одержання сполуки формули VI, де R^2 являє собою водень, з дибром-вмісної сполуки формули XI, де Ak являє собою алкільну групу.



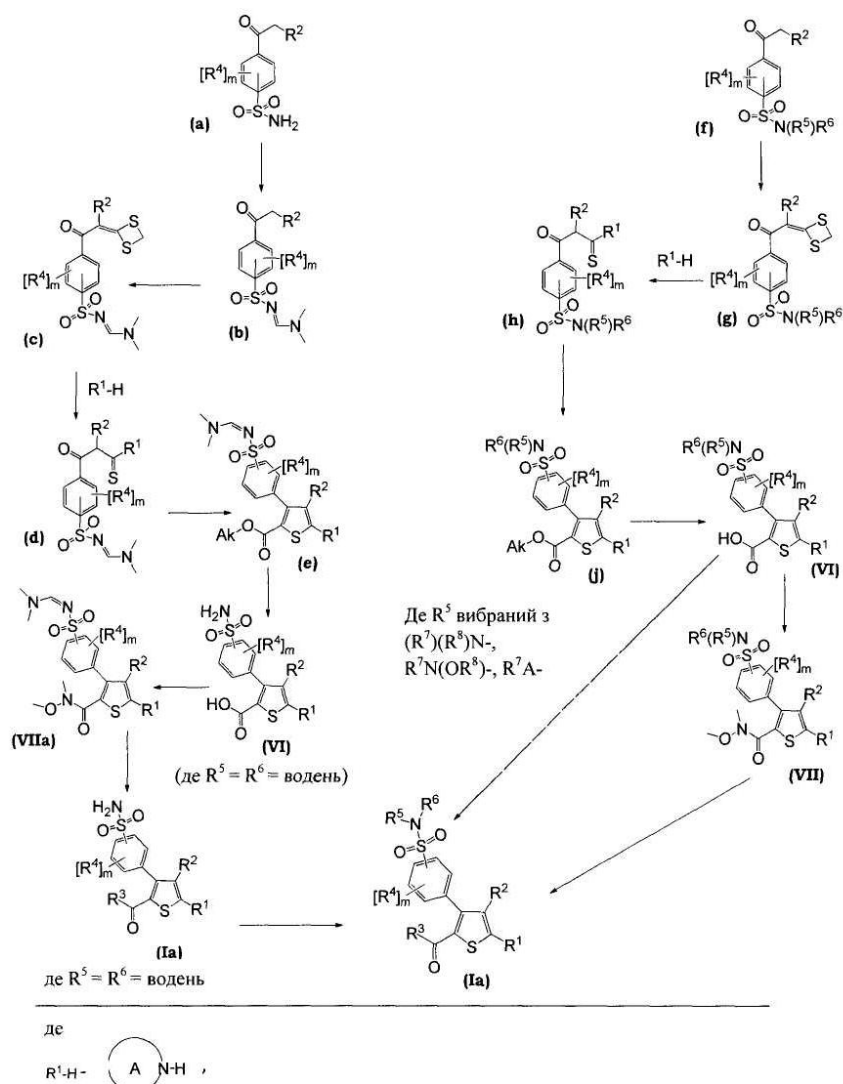
Сполуку формули XI спочатку з'єднували з бороновою кислотою формули $R^1B(OH)_2$, де R^1 є таким самим, як визначено в загальній формулі Ia із точкою приєднання на атомі вуглецю, за допомогою сполучення Судзукі з одержанням сполуки формули XVI, яку потім піддавали сполученню Судзукі зі сполукою формули IV для одержання сполуки формули V, де R^2 являє собою водень. Сполуку формули V перетворювали на сполуку формули VI, де R^1 , R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ia, а R^2 являє собою водень, з

використанням процедури, описаної раніше.



В іншому варіанті здійснення сполука формули V, де символи R^1 , R^5 , R^6 і m являються таким самими, як визначено в загальній формулі Ia; R^4 вибраний із групи, що включає галоген, ціано, R^7aSO_2- , R^7A^1- , $(R^7a)C(=O)N(R^9)-$, $(R^7)(R^8)N-$ і $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$; Ак є таким самим, як визначено для сполуки формули II; і R^2 являє собою метил, при бромованні дає сполуку формули XVII (схема 5). Сполука формули XVII, де символи R^1 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ia; і R^4 вибраний із групи, що включає галоген, ціано, R^7aSO_2- , R^7A^1- , $(R^7a)C(=O)N(R^9)-$, $(R^7)(R^8)N-$ і $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$; Ак визначений для сполуки формули II, а L являє собою бром, при реакції з $(R^{10})NH_2$, $(R^{10})(\text{алкіл})NH$ або $R^{10}A^1H$, де R^{10} є таким самим, як визначено для сполуки формули I та/або Ia, і подальший гідроліз складноефірного зв'язку дають сполуку формули VI, де R^2 являє собою алкіл (наприклад, метил), заміщений $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(\text{алкіл})N-$ або $R^{10}A^1-$. Синтез сполуки формули Ia зі сполуки формули VI проводили відповідно до тієї ж процедури та умов реакції, описаних раніше. Якщо сполука формули V характеризується $R^5 = R^6 =$ водень, то сульфонамідна група повинна бути захищена з використанням відповідної захисної групи, такої як N,N-диметилформаміддиметилацеталь з одержанням сполуки формули XVIII, яку потім піддавали реакції з $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(\text{алкіл})N-$ або $R^{10}A^1H$, де R^{10} є таким самим, як визначено для сполуки формули I та/або Ia.

Альтернативно, сполуки формули Ia, де всі замісники є такими самими, як описано для загальної формули, за винятком того, що R^2 вибраний з водню або необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, пергалогеналкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, ціано, нітро, $(R^7)(R^8)N-$, $R^7aC(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^7aOC(=O)NR^9-$, $R^7aSO_2N(R^8)-$, R^7A^1- або $R^7aC(=O)-$, можуть бути одержані виходячи зі сполук, представлених загальною формулою (a), як представлено в наступній схемі 6.



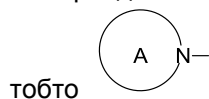
де А являє собою 3 - 10-членну необов'язково заміщену насичену/незаміщену моноциклічну/біциклічну або необов'язково місткову гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох гетероатомів/груп, таких як S, N, O, C(=O), C(=S); де гетероциклічне кільце необов'язково може бути далі анельовано циклоалкільними, гетероциклільними, арильними або гетероарильними кільцевими системами

Схема 6

Сполуки формули (a) і (f) одержували шляхом застосування процедури, описаної в літературі, такий як Bioorganic chemistry, 22, 387-394 (1994). Сполуку формули (a), де символ R^2 вибраний з водню або необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, пергалогеналкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, ціано або нітро, захищали з використанням N,N-диметилформамідацеталю з одержанням сполуки формули (b). Захист можна здійснити з використанням процедури, приведеної в літературі, такий як EP 1790640. Відповідно до даного винаходу захист здійснювали з використанням N,N-диметилформаміддиметилацеталю в присутності DMF.

Сполуку формули (b) піддавали реагуванню з дисульфідом вуглецю і диброметаном у присутності основи, такої як карбонат калію, трет-бутоксид калію або подібне, у розчиннику, такому як ацетон або подібне, з утворенням дитітанового кільця, представленого формулою (c).

Сполуку формули (c) далі піддавали реакції з R^1-H , де R^1 являє собою гетероцикл 'A' із точкою приєднання на атомі азоту;



, де А являє собою 3 - 10-членну необов'язково заміщену гетероциклічну

кільцеву систему, що містить від одного до трьох гетероатомів/груп, таких як S, N, O, C(=O) або C(=S); де гетероциклічне кільце необов'язково може бути далі анельовано циклоалкільними, гетероциклільними, арильними або гетероарильними кільцевими системами з одержанням сполуки формули (d).

5 Сполуку формули (d) далі циклізували з одержанням сполуки формули (e). Відповідно до даного винаходу проводили циклізацію шляхом реагування сполуки (d) з етильодацетатом у присутності основи, такої як карбонат калію або подібне.

Гідроліз сполук формули (e) давав сполуку формули VI з R^1 , вибраним як гетероцикл, приєднаний через атом азоту, R^2 , R^4 і m визначені раніше для загальної формули Ia або I, і Ак
10 являє собою алкільну групу. Гідроліз може бути проведений відповідно до стандартної процедури, звичайно застосовуваної в хімії органічного синтезу або добре відомої з рівня техніки, з реагентами, такими як гідроксид натрію, гідроксид калію і гідроксид літію, у розчинниках, таких як спирт або THF, або подібне. Переважно гідроліз проводять з використанням водяного розчину гідроксиду натрію і етанолу. Сполуки формули VI, одержані
15 таким чином, далі перетворювали на сполуку формули Ia, де R^1 являє собою гетероцикл, з'єднаний через атом азоту, з використанням способу, описаного вище.

У сполуці формули Ia, де R^2 являє собою нітро, нітрогрупа зазначеної сполуки може бути далі перетворена на $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7a}C(=O)N(R^7)-$, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7a}OC(=O)NR^9-$, $R^{7a}SO_2N(R^8)-$ з використанням відомих способів перетворення функціональних груп.

20 Сполука формули (f), де азот у сульфонамідній функціональній групі містить відмінні від водню замісники його, може бути аналогічно перетворена на сполуку формули VI відповідно до хімічної реакції, описаної для перетворення сполуки формули (a) на сполуку формули VI, однак, для такого перетворення не потрібен захист сульфонамідної функціональної групи, як показано в схемі 6.

25 Відповідно до іншої ознаки даного винаходу сполуки загальної формули Ib, де всі символи описані раніше, одержували способом, описаним нижче в схемі 7.

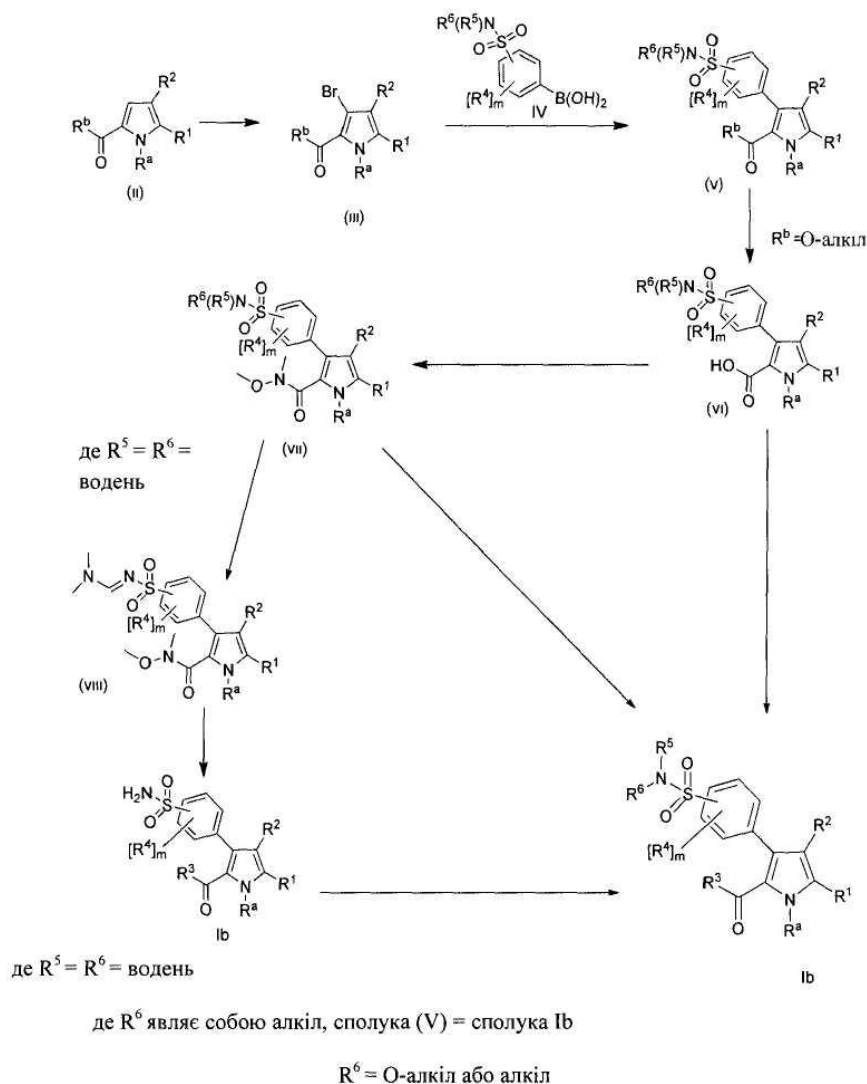


Схема 7

Сполука формули Ib може бути одержана виходячи зі сполуки, представленої загальною формулою (ii), де R^1 , R^2 і R^a являються такими самими, як визначено для загальної формули I або Ib, і R^b являє собою алкіл або -O-алкіл; який у свою чергу може бути одержаний шляхом застосування процедур, описаних у літературі, таких як Tetrahedron Letters 2005, 46, 4539-4542, WO2005105789, Tetrahedron Letters 2010, 51, 1693-1695; J. Org. Chem. 2009, 74(2), 903-905; Organic Letters 2007, 9(25), 5191-5194; Tetrahedron 2006, 62, 8243-8255, або способів, добре відомих з рівня техніки. Групи, що попадають під R^2 , можуть бути введені або трансформовані в придатну групу вибору в будь-якому з наступних етапів схеми 7 за допомогою загальних способів перетворення функціональних груп, відомих фахівцю у відповідній галузі.

Сполука формули (ii), де R^b = алкіл або O-алкіл, а інші символи являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ib або I, при бромованні може дати сполуку формули (iii). Бромовання може бути проведене за умови відповідно до процедури, як правило, відомої в літературі, з використанням бромуючих засобів, таких як бром, N-бромсукцинімід, трибромід фосфору або подібне (Synlett 2002, 7, 1152-1154).

Сполуку формули (iii), де всі символи являються таким самим, як визначено раніше в загальній формулі Ib або I, піддають сполученню Судзукі зі сполукою формули IV, де R^4 , R^5 , R^6 і m являються такими самими, як визначено для загальної формули Ib або I, з одержанням сполуки формули (v). Сполука формули (v), де R^b представляє алкіл, являє собою сполуку формули Ib, де R^3 вибраний як алکیلна група. Сполучення Судзукі може бути проведене при придатних умовах сполучення з бороновими кислотами і бороновими складними ефірами, що добре відомо з рівня техніки. Переважно реакція сполучення проводиться в суміші води, етанолу, метанолу і толуолу, у присутності основи, такої як фосфат калію, карбонат калію або

подібне, і з паладієвим каталізатором, таким як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) при температурі приблизно 50 °C або вище. Боронова кислота, застосовувана в цій реакції, може бути одержана способами, добре відомими з рівня техніки, наприклад, гідролізом відповідного бороната. Боронати, як правило, комерційно доступні. Крім того, такі боронати також можуть

5 бути одержані шляхом здійснення реагування відповідної йод- або бром-вмісної сполуки з алкіллітієвою сполукою, такою як бутиллітій, а потім шляхом здійснення реагування з боратним складним ефіром або способами, добре відомими з рівня техніки (WO200530715; EP1012142; Review article by N. Miyaura і A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2547).

Гідроліз складноефірного зв'язку сполуки формули (v), якщо $R^b = O\text{-алкіл}$, дає сполуку формули (vi), де R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 і m визначені вище для сполук формули (iii) і (iv). Гідроліз складноефірного зв'язку можна проводити з використанням стандартних процедур, зазвичай застосовуваних у хімії органічного синтезу або добре відомих з рівня техніки, з реагентами, такими як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію або подібне, у розчинниках, таких як спирт, THF або подібне. Переважно для цієї реакції застосовується водяний розчин гідроксиду

10 натрію і етанол.

Сполука формули (vi), де всі символи являються такими самими, як визначено раніше, перетворюється на відповідний їй амід формули (vii) відповідно до умов, відомих для перетворення карбонових кислот на аміді. Реакція може бути проведена переважно з N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлоридом і триетиламіном у DMF з використанням реагентів, таких

20 як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду гідрохлорид (EDCI), бензотріазолу гідрат (HOBT) або подібного.

У випадку сполуки формули (vii), де $R^4 = R^5 = \text{водень}$, сульфонамідна група повинна бути захищена перед обробкою на інших етапах наступних реакцій для одержання сполуки формули Ib. Захист сульфонамідної групи може бути виконаний за умови, відомої фахівцю в даній галузі, або з використанням ідеї, представленої в Organic Preparations and Procedures International 2002, 37(5), 545-549. Відповідно до даного винаходу захист здійснювали з використанням N,N-диметилформаміддиметилацеталю в присутності DMF з одержанням сполуки формули (viii).

25

Здійснювали реагування сполуки формули (viii) або сполуки формули (vii), які не мають потреби в захисті сульфонамідної групи, з реактивом Грін'єра R^3Mg^1 , де R^3 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений гетероцикліл, де кожний із зазначеного необов'язково заміщеного циклоалкіла і необов'язково заміщеного гетероцикліла необов'язково анелюється або необов'язково з'єднується містковим зв'язком, і X^1 являє собою галоген, з одержанням сполуки формули Ib. Реакція може бути

30 проведена при придатній умові, відомій фахівцю в даній галузі, або з використанням ідеї, представленої в J. Med. Chem., 2009, 52, 3377.

Альтернативно, проводили реагування сполуки формули (vi) з $(R^7)(R^8)NH$, $(R^7)N(OR^8)H$ або R^7A^1H , де R^7 і R^8 визначені у визначенні для R^3 у загальній формулі Ib або I, з одержанням сполуки формули Ib, де R^5 і R^6 являються такими самими, як визначено раніше в загальній формулі I або Ib, і R^3 вибраний із групи, що включає $(R^7)(R^8)N\text{-}$, $(R^7)N(OR^8)\text{-}$ і $R^7A^1\text{-}$, де R^7 і R^8 визначені у визначенні для R^3 у загальній формулі Ib або I. Реакція може бути проведена відповідно до умов, відомих у перетворенні карбонових кислот на аміді і складні ефіри, як відомо фахівцю в даній галузі. Реакція може бути проведена в присутності придатних розчинників, наприклад, DMF, THF, галогенованого вуглеводню, такого як хлороформ і

40 дихлорметан, ароматичного вуглеводню, такого як ксилол, бензол, толуол, або їхньої суміші, або подібне, у присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин або подібне, при температурі 0-50 °C з використанням реагентів, таких як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду гідрохлорид (EDCI), 1,3-дициклогексилкарбодіімиду (DCC), і допоміжних реагентів, таких як 1-гідрокси-7-азабензотріазол (HOAT),

45 гідроксибензотріазолу гідрат (HOBT) або подібне.

Сполука формули Ib, де R^5 та/або R^6 являють собою водень, може бути перетворена на сполуку формули Ib, де R^5 та/або R^6 являються такими самими, як визначено в загальній формулі Ib, за винятком водню, шляхом реакції з відповідними алкілгалогенідами, алкенілгалогенідами, алкінілгалогенідами, алканойлгалогенідами або ангідридами, арилгалогенідами або бороновими кислотами в присутності основи або з використанням

50 відповідних умов, приведених у технічній літературі.

Сполука формули Ic також може бути одержана з використанням придатного вихідного матеріалу шляхом використання хімії, представленої для сполук формули Ia і Ib вище.

Вираз «кімнатна температура» означає будь-яку температуру, що варіює від приблизно

60 20 °C до приблизно 40 °C, за винятком випадків, коли воно конкретно згадується в описі.

Проміжні сполуки і сполуки даного винаходу можна одержати в чистій формі способом, відомим *per se*, наприклад, дистиляцією розчинника у вакуумі і перекристалізацією залишку, одержаного з придатного розчинника, такого як пентан, диетиловий ефір, ізопропіловий ефір, хлороформ, дихлорметан, етилацетат, ацетон або їхні комбінації, або впливом на них одного зі способів очищення, такого як колонкова хроматографія (наприклад, флеш-хроматографія) на придатному матеріалі підкладці, такому як оксид алюмінію або силікагель, з використанням елюента, такого як дихлорметан, етилацетат, гексан, метанол, ацетон і їхні комбінації. Спосіб препаративної LC-MS також застосовується для очищення молекул, описаних у даному документі.

Солі сполуки формули I можуть бути одержані шляхом розчинення сполуки в придатному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні, такому як метилхлорид або хлороформ, або низькомолекулярний аліфатичний спирт, наприклад, етанол або ізопропанол, а потім обробкою бажаною кислотою або основою, як описано в Berge S.M. et al. «Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)» і в довіднику властивостей фармацевтичних солей, вибору і застосування P.H.Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley-VCH (2002). Переліки придатних солей також можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2- 19 (1977). Наприклад, це може бути сіль лужного металу (наприклад, натрію або калію), лужноземельного металу (наприклад, кальцію) або сіль амонію.

Сполуку даного винаходу або його композицію можна ефективно вводити як фармацевтично прийнятну кислотну-аддитивну, нейтралізовану основою або аддитивну сіль, утворену реакцією з неорганічними кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, хлорна кислота, азотна кислота, тіоціанова кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота і фумарова кислота, або реакцією з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію. Перетворення на сіль здійснюється шляхом обробки сполуки у формі основи щонайменше стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Як правило, вільна основа розчиняється в інертному органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, етилацетат, хлороформ, етанол, метанол і т.ін., і додається кислота в подібному розчиннику. Суміш витримують при придатній температурі (наприклад, від 0 °C до 50 °C). Одержана в результаті сіль спонтанно осаджується або може бути виведена з розчину менш полярним розчинником.

Стереоізомери сполук формули I даного винаходу можуть бути одержані стереоспецифічним синтезом або повторним розчиненням ахіральної сполуки з використанням оптично активного аміну, кислоти або комплексоутворюючого засобу, і відділенням діастереомерної солі/комплексу шляхом фракційної кристалізації або колонкової хроматографії.

Вираз «проліки» означає похідні сполуки, при цьому похідні при введенні теплорозчинним тваринам, наприклад людям, перетворюються на сполуку (лікарський засіб). Ферментативне та/або хімічне гідролітичне розщеплення сполук даного винаходу відбувається таким чином, що вивільняється дана форма лікарського засобу (вихідний лікарський засіб у формі карбонової кислоти), і відщиплений фрагмент або фрагменти залишаються нетоксичними або метаболізують так, що утворюють нетоксичні метаболічні продукти. Наприклад, карбоновокислотна група може бути естерифікована, наприклад, метильною групою або етильною групою з утворенням складного ефіру. Якщо складний ефір уводиться суб'єкту, то складний ефір розщеплюється, ферментативно або неферментативно, з відновленням, з окислюванням або гідролітично, з відкриттям аніонної групи. Аніонна група може бути естерифікована фрагментами (наприклад, ацилоксиметильовими складними ефірами), які відщеплюються з одержанням проміжної сполуки, яка потім розкладається з одержанням активної сполуки.

Проліки можуть бути одержані *in situ* при виділенні і очищенні сполук або шляхом здійснення окремої реакції очищеної сполуки з придатним дериватизуючим засобом. Наприклад, гідроксигрупи можуть бути перетворені на складні ефіри шляхом обробки карбонової кислоти в присутності каталізатора. Приклади спиртових фрагментів, що розщеплюються, проліків включають заміщені або незаміщені, розгалужені або нерозгалужені складноефірні фрагменти нижчих алкілів, наприклад, етилових складних ефірів, складних ефірів нижчих алкенілів, складних ефірів нижчих діалкіламінів і нижчих алкілів, наприклад, диметиламіноетилового складного ефіру, ауциламінових складних ефірів нижчого алкілу, ацилокси складних ефірів нижчого алкілу (наприклад, півалоїлоксиметильового складного ефіру), арилових складних ефірів, наприклад, фенілового складного ефіру, складних ефірів арил-нижчого алкілу,

наприклад, бензилового складного ефіру, необов'язково заміщені, наприклад, метилом, галогеном або метокси замісниками, складних ефірів арилу і арил-нижчого алкілу, амідів, амідів нижчого алкілу, амідів нижчого діалкілу і гідроксиамідів.

Модуляція нікотинних холінергічних рецепторів, зокрема $\alpha 7$, може забезпечувати ефективність у ряді когнітивних станів, від підпорогової уваги до уваги, а потім короткочасної, довгострокової пам'яті і пам'яті, що пізнає. Отже, даний винахід може знайти застосування в лікуванні і профілактиці безлічі хворобливих станів, включаючи, або по одному, або в комбінаціях, шизофренію, шизофреноподібний розлад, когнітивні розлади при шизофренії, короткочасний психотичний розлад, маревний розлад, шизоафективний розлад, індукований психотичний розлад, параноїдний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості, шизотипічний розлад особистості, розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги і гіперактивність, депресія, маніакальна депресія, великий депресивний розлад, посттравматичний стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, синдром Туретта, циклотимічний розлад, дистимічний розлад, агорафобію, панічний розлад (з агорафобією або без такої), фобії (включаючи соціальну фобію) і біполярні розлади (Thomsen MS et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16, 323-343; Peng ZZ et al., *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2008, 25, 154-158; Young JW et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 17, 145-155; Martin LF et al., *Am. J. Med. Genet.*, B *Neuropsychiatr. Genet.*, 2007, 144B, 611-614; Martin LF et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 174, 54-64; Feher A et al., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009, 28, 56-62; Wilens TE et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 1212-1223; Verbois SL et al., *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233; Sanberg PR et al., *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74, 21-25). Холінергічна система, зокрема через nACh $\alpha 7$, як представляється, залучається до індукованого травматичним ушкодженням головного мозку психозу. Хронічне лікування ніотином, як показано, послабляє його. Таким чином, даний винахід також може знайти застосування в лікуванні дефіцитів холінергічного nACh $\alpha 7$ після травматичного ушкодження головного мозку (Benpoua M et al., *Encephale*, 2007, 33, 616-620; Verbois SL et al., *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233).

Модуляція нікотинних рецепторів ACh, зокрема, підтипу $\alpha 7$, також може допомогти доповнити експресію, що пригнічується, холінергічного рецептора і передачу як при деменції(ях), і також сповільнити розвиток захворювання шляхом відновлення комплексоутворення і інтерналізації $\alpha 7$ - $\alpha \beta_{1-42}$ при AD і синдромі Дауна (Nordberg A et al., *Neurotox. Res.*, 2000, 2, 157-165; Haydar SN et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 5247-5258; Deutsch SI et al., *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26, 277-283). Відповідно, даний винахід може знайти застосування в лікуванні і профілактиці безлічі хворобливих станів, включаючи, або по одному, або в комбінаціях, деменцію(ї) через хворобу Альцгеймера, деменцію з тільцями Леві, синдром Дауна, травму голови, удар, недостатню перфузію, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, прионні захворювання, над'ядерний параліч, що прогресує, радіаційну терапію, пухлини головного мозку, нормотензивну гідроцефалію, субдуральну гематому, інфекцію вірусу імунодефіциту людини (HIV), дефіцит вітаміну, гіпотиреоз, лікарські засоби, спирт, свинець, ртуть, алюміній, важкі метали, сифіліс, хворобу Лайма, вірусний енцефаліт, грибову інфекцію і криптококкоз (Zhao X et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, 939, 179-186; Perry E et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 215-222; Harrington CR et al., *Dementia*, 1994, 5, 215-228; Wang J et al., *J. Neurosci. Res.*, 2010, 88, 807-815; Duris K et al., *Stroke* 2011, 42(12), 3530-6). Таким чином, даний винахід також може знайти застосування в профілактиці і мірах, що запобігають, безпосередньо після ідентифікації на ранній стадії нейродегенеративного захворювання, такого як хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона.

Модуляція нікотинних рецепторів ACh, зокрема, $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ і $\alpha 7$, можуть бути використані в розробці терапевтичних засобів від ніотинової, каннабіноїдної залежності і для запобігання рецидивів. Отже, даний винахід може знайти застосування в профілактиці або терапії ніотинової залежності, каннабіноїдної залежності і у запобіганні рецидивів ніотинової або каннабіноїдної залежності. Крім того, даний винахід також може представляти альтернативну терапію для нереагуючих пацієнтів із залежністю, пацієнтів з непереносимістю побічних ефектів терапевтичних засобів проти залежності або тих, що потребують тривалих підтримуючих видів терапії (Kuzmin A et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203, 99-108; Weiss RB et al., *PLoS Genet.*, 2008, 4, e1000125; Solinas M et al., *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620; Ebbert JO et al., *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).

Даний винахід також може знайти застосування в лікуванні і профілактиці ряду болючих станів, включаючи, або по одному, або в комбінаціях, біль, що виникає від периферичної нервової системи (PNS), постдіабетичної невралгії (PDN), постгерпетичної невралгії (PHN), розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, болю в нижній частині спини, фіброміалгію, післяопераційний біль, гострий біль, хронічний біль, мононевропатію, первинний бічний склероз,

псевдобульбарний параліч, м'язовий параліч, що прогресує, бульбарний параліч, що прогресує, постполіомієлітний синдром, індуковану діабетом поліневропатію, гостру демієлінізуючу поліневропатію (синдром Гієна-Барре), гостру спинальну м'язову атрофію (хвороба Вердніга-Гоффманна) і вторинну нейродегенерацію (Donnelly-Roberts DL et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 777-786; Rowley TJ et al., Br. J. Anaesth., 2010, 105, 201-207; Bruchfeld A et al., J. Intern. Med., 2010, 268, 94-101).

Даний винахід може знайти застосування в лікуванні і профілактиці плетори запалення і зв'язаних з болем станів, що залучають TNF- α , і, таким чином, у забезпеченні полегшення симптомів, або по одному, або в комбінаціях, ревматоїдного артриту, захворювань резорбції кістки, атеросклерозу, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, запалення, ракового болю, м'язової дегенерації, остеоартриту, остеопорозу, виразкового коліту, риніту, панкреатиту, спондиліту, синдрому гострої дихальної недостатності (ARDS), запалення суглобів, анафілаксії, ішемічно-реперфузійного ушкодження, розсіяного склерозу, церебральної малярії, септичного шоку, відторгнення пересадженої тканини, травми головного мозку, синдрому токсичного шоку, інфекції вірусу герпесу (HSV-1 і HSV-2), інфекції лишаю, що оперізує, сепсису, лихоманки, міалгії, астми, увеїту, контактного дерматиту, зв'язаного з ожирінням захворювання і ендотоксикозу (Giebelen IA T et al., Shock, 2007, 27, 443-447; Pena G et al., Eur. J. Immunol., 2010, 40, 2580-2589).

Таким чином, даний винахід, крім того, відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки загальної формули (I), як визначено вище, їх таутомерні форми, їх стереоізомери, їх аналоги, їх проліки, їх ізотопно заміщені аналоги, їх метаболіти, їх фармацевтично прийнятні солі, їх поліморфи, їх сольвати, їх оптичні ізомери, їх клатрати і їх спільні кристали в комбінації зі звичайними фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами і т.ін.

Фармацевтично прийнятний носій (або допоміжний засіб) переважно являє собою засіб, який є хімічно інертним щодо сполуки даного винаходу і який не виявляє несприятливих побічних ефектів або токсичності при умовах застосування. Такі фармацевтично прийнятні носії переважно включають сольовий розчин (наприклад, 0,9% сольовий розчин), Cremophor EL (який є похідним касторової олії і етиленоксиду, і доступний від Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (наприклад, 5% Cremophor EL/5% етанол/90% сольовий розчин, 10% Cremophor EL/90% сольовий розчин або розчин 50% Cremophor EL/50% етанол), пропіленгліколь (наприклад, 40% пропіленгліколь/10% етанол/50% вода), поліетиленгліколь (наприклад, 40% PEG 400/60% сольовий розчин) і спирт (наприклад, 40% етанол/60% вода). Переважним фармацевтичним носієм є поліетиленгліколь, такий як PEG 400, і особливо композиція, що містить 40% PEG 400 і 60% води або сольового розчину. Вибір носія буде визначатися частково конкретно вибраною сполукою, а також конкретним способом, застосовуваним для введення композиції. Отже, існує широке розмаїття підходящих сполук фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

Наступні сполуки для перорального, аерозольного, парентерального, підшкірного, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, внутрішньом'язового, внутрішньоперитонеального, ректального і вагінального введення являються винятково ілюстративними, а не обмежувачими.

Фармацевтичні композиції можуть бути введені парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, підшкірно, внутрішньошкірно, інтратекально або внутрішньом'язово. Таким чином, даний винахід відноситься до композицій для парентерального введення, які містять розчин сполуки відповідно до даного винаходу, розчиненого або суспендованого в прийнятному носії, що підходить для парентерального введення, включаючи водні і неводні, ізотонічні стерильні ін'єкційні розчини.

Загалом, вимоги до ефективних фармацевтичних носіїв для парентеральних композицій добре відомі фахівцям у даній галузі. Див. *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker і Chalmers, eds., сторінки 238-250 (1982), і *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., сторінки 622-630 (1986). Такі композиції включають розчини, що містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори і розчини, що роблять склад ізотонічним із кров'ю цільового реципієнта, а також водні і неводні стерильні суспензії, що можуть включати суспендуючі засоби, солюбілізатори, згущувачі, стабілізатори і консерванти. Сполука може бути введена у фізіологічно прийнятному розріджувачі у фармацевтичному носії, такому як стерильна рідина або суміш рідин, що включають воду, сольовий розчин, водяну декстрозу і розчини споріднених цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропанол (наприклад, у місцевих застосуваннях) або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, диметилсульфоксид, кеталі гліцерину, такі як 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-

метанол, ефіри, такі як полі(етиленгліколь) 400, олію, жирну кислоту, складний ефір або гліцерид жирної кислоти, або ацетилований гліцерид жирної кислоти, з додаванням або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендуючого засобу, такого як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючих засобів і інших фармацевтичних допоміжних засобів.

Олії, застосовні в парентеральних складах, включають нафтові, тваринні, рослинні та синтетичні олії. Конкретні приклади олій, застосованих у таких сполуках, включають арахісову, соєву, сезамову, бавовняну, кукурудзяну, маслинову, вазелінову і мінеральну олію. Придатні жирні кислоти для застосування в парентеральних сполуках включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту і ізостеаринову кислоту. Етилолеат і ізопропілміристат являються прикладами придатних складних ефірів жирних кислот.

Придатні мила для застосування в парентеральних складах включають солі жирних кислот і лужного металу, амонію і триетаноламіну, а придатні детергенти включають (a) катіонні детергенти, такі як, наприклад, диметилдіалкіламонію галогеніди і алкілпіридинію галогеніди, (b) аніонні детергенти, такі як, наприклад, алкіл-, арил- і олефісульфонати, алкіл-, олефін-, ефір- і моногліцеридсульфати і сульфосукцинати, (c) неіонні детергенти, такі як, наприклад, аміноксиди жирних кислот, алканоламіди жирних кислот і сополімери поліоксиетилену і поліпропілену, (d) амфотерні детергенти, такі як, наприклад, алкіл-β-амінопропіонати і 2-алкілімідазолінові четвертинні амонієві солі, і (e) їх суміші.

Парентеральні склади, як правило, будуть містити від приблизно 0,5% або менше до приблизно 25% або більше за вагою сполуки, відповідно до даного винаходу, у розчині. Можуть використовуватися консерванти і буфери. Для мінімізації або усунення подразнення на ділянці ін'єкції такі композиції можуть містити одну або кілька неіонних поверхнево-активних речовин з гідрофільно-ліпофільним балансом (HLB) від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в таких складах, як правило, буде варіювати від приблизно 5% до приблизно 15% за вагою. Придатні поверхнево-активні речовини включають складні ефіри поліетиленсорбітану і жирних кислот, такі як сорбітанмоноолеат і високомолекулярні аддукти етиленоксиду з гідрофобною основою, утворені шляхом конденсації пропіленоксиду з пропіленгліколем. Парентеральні склади можуть бути представлені в закупорених контейнерах з однією дозою або декількома дозами, такими як ампули і флакони, і можуть зберігатися у висушеному сублімацією (ліофілізованому) стані, що вимагає лише додавання стерильного рідкого допоміжного засобу, наприклад, води, для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням. Екстемпоральні ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Місцеві склади, включаючи застосовувані для трансдермального вивільнення лікарського засобу, добре відомі фахівцям у даній галузі і являються прийнятними в контексті даного винаходу для нанесення на шкіру.

Склади, що підходять для перорального введення, можуть складатися з (a) рідких розчинів, таких як ефективна кількість сполуки, відповідно до даного винаходу, розведених у розріджувачах, таких як вода, сольовий розчин або апельсиновий сік; (b) капсул, саше, таблеток, ледяників і пастилок, кожне з яких містить задану кількість сполуки відповідно до даного винаходу у вигляді твердих речовин або гранул; (c) порошків; (d) суспензій у відповідній рідині і (e) придатних емульсій. Рідкі сполуки можуть включати розріджувачі, такі як вода і спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт і поліетиленовий спирт, або з додаванням, або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендуючого засобу або емульгуючого засобу. Капсульні форми можуть бути звичайного твердого або м'якого желатинового типу, що містять, наприклад, поверхнево-активні речовини, мастильні засоби та інертні заповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію і кукурудзяний крохмаль. Таблетовані форми можуть включати одне або декілька з лактози, сахарози, маніту, кукурудзяного крохмалю, картопляного крохмалю, альгінової кислоти, мікрокристалічної целюлози, гуміарабіку, желатину, гуарової смоли, колоїдного діоксиду кремнію, кроскармелози натрію, тальку, стеарату магнію, стеарату кальцію, стеарату цинку, стеаринової кислоти та інших наповнювачів, барвників, розріджувачів, буферних засобів, засобів для розпаду, зволожуючих засобів, консервантів, ароматизуючих засобів і фармакологічно сумісних наповнювачів. Лікарські форми у вигляді ледяників можуть містити інгредієнт-сполуку в смаковому засобі, як правило, у сахарозі і гуміарабіку або трагаканті, а також пастилки, що містять сполуку відповідно до даного винаходу в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахарозі і гуміарабіку, емульсії, гелі і т.ін. містять, додатково до сполуки відповідно до даного винаходу такі наповнювачі, які відомі з рівня техніки.

Сполука відповідно до даного винаходу, окремо або в комбінації з іншими придатними компонентами, може бути включено в аерозольні склади, що підлягають введенню шляхом інгаляції. Сполуку або епімер відповідно до даного винаходу переважно поставляють в подрібненій формі разом з поверхнево-активною речовиною і пропелентом. Як правило, процентні співвідношення сполук відповідно до даного винаходу можуть складати від приблизно 0,01% до приблизно 20% за вагою, від переважно приблизно 1% до приблизно 10% за вагою. Поверхнево-активна речовина, звичайно, повинна бути нетоксичною і переважно розчинною у пропеленті. Типовими з таких поверхнево-активних речовин являються складні ефіри або часткові складні ефіри жирних кислот, що містять від 6 до 22 атомів вуглецю, таких як капронова, октанова, лауринова, пальмітинова, стеаринова, лінолева, ліноленова, олеостерова та олеїнова кислоти, з аліфатичним багатоатомним спиртом, або їх циклічний ангідрид. Можуть використовуватися змішані складні ефіри, такі як змішані або природні гліцериди. Поверхнево-активна речовина може складати від приблизно 0,1% до приблизно 20% за вагою композиції, переважно від приблизно 0,25% до приблизно 5%. Для балансу композиції, як правило, застосовується пропелент. При бажанні також може бути включений носій, наприклад, лецитин, для внутрішньоназальної доставки. Такі аерозольні сполуки можуть бути поміщені в прийнятні пропеленти, що знаходяться під тиском, такі як дихлордифторметан, пропан, азот і т.ін. Вони також можуть бути складені у вигляді фармацевтичних продуктів для препаратів, що не знаходяться під тиском, наприклад, у небулайзері або атомізаторі. Такі аерозольні сполуки можуть використовуватися для розпилення на слизуватій.

Крім того, сполука, відповідно до даного винаходу, може бути включена в супозиторії шляхом змішування з різноманітними основами, такими як емульгуючі основи або розчинні у воді основи. Сполуки, що підходять для вагінального введення, можуть бути представлені як песарії, тампони, креми, гелі, пасти, пінки або аерозольні склади які містять, окрім інгредієнта-сполуки, такі носії, які, як відомо з рівня техніки, являються придатними.

Концентрація сполуки у фармацевтичних сполуках може варіювати, наприклад, від менше ніж приблизно 1% до приблизно 10%, від 20% до 50% або більше за вагою, і може бути вибрана, головним чином, у залежності від об'ємної рідини і в'язкостей відповідно до конкретного вибраного шляху введення.

Наприклад, типова фармацевтична композиція для внутрішньовенної інфузії може бути виконана із вмістом 250 мл стерильного розчину Рінгера і 100 мг щонайменше однієї сполуки відповідно до даного винаходу. Ефективні способи одержання сполук, що вводяться парентерально, відповідно до даного винаходу, будуть відомі або очевидні фахівцям у даній галузі та описані більш докладно, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Science (17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Фахівцю в даній галузі буде очевидно, що, крім вищеописаних фармацевтичних композицій, сполука, відповідно до даного винаходу, може бути складена як комплекси включення, такі як циклодекстринові комплекси включення, або ліпосоми. Ліпосоми можуть слугувати для націлювання сполуки відповідно до даного винаходу на конкретну тканину, таку як лімфоїдна тканина або ракові клітини печінки. Ліпосоми також можуть застосовуватися для збільшення періоду напіввиведення сполуки відповідно до даного винаходу. Для одержання ліпосом доступними є багато способів, описаних, наприклад, у Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980), і в патентах США №№ 4235871, 4501728, 4837028 і 5019369.

Сполуки або фармацевтичні композиції застосовуються у варіанті здійснення для лікування та/або профілактики захворювань або розладу, або стану, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірне когнітивне порушення (MCI), сенильна деменція, судинна деменція, деменція при хворобі Паркінсона, розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги і гіперактивність (ADHD), деменція, асоційована з тільцями Леві, комплекс AIDS-деменції (ADC), хвороба Піка, деменція, асоційована з синдромом Дауна, хвороба Хантінгтона, дефіцити когнітивних функцій, асоційовані з травматичним ушкодженням головного мозку (TBI), зниження когнітивних функцій, асоційоване з ударом, нейропротекторна дія після удару, дефіцити когнітивної і сенсомоторної фільтрації, асоційовані із шизофренією, дефіцити когнітивних функцій, асоційовані з біполярним розладом, когнітивні порушення, асоційовані з депресією, гострий біль, післяхірургічний або післяопераційний біль, хронічний біль, запалення, запальний біль, невропатичний біль, припинення паління, потреба росту нових кровоносних судин, асоційована з загоєнням рани, потреба росту нових кровоносних судин, асоційована з васкуляризацією шкірного трансплантата і недоліком кровообігу, артрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, хвороба Крона, виразковий коліт, паучит, запальне захворювання кишечника, целіакія, періодонтит, саркоїдоз, панкреатит, відторгнення трансплантованих органів, гостре імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органа, хронічне імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органа,

септичний шок, синдром токсичного шоку, септичний синдром, депресія і ревматоїдний спондиліт.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції застосовуються для лікування та/або профілактики захворювань або розладу, або стану, класифікованого або діагностованого як велике або мале нейрокогнітивні розлади або розлади, що виникають через нейродегенерації.

Даний винахід також відноситься до способу введення сполуки формули I, визначеної вище, у комбінації з лікарськими препаратами, застосовуваними при лікуванні розладу дефіциту уваги і гіперактивності, шизофренії та інших когнітивних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, деменція при хворобі Паркінсона, судинна деменція або деменція, асоційована з тільцями Леві, травматичне ушкодження головного мозку, або на додаток до них.

Даний винахід також відноситься до способу введення сполуки формули I, визначеного вище, у комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, лікарськими засобами, що модифікують захворювання або біологічними препаратами для нейродегенеративних розладів, дофамінергічними лікарськими засобами, антидепресантами, типовим або атипичними антипсихотичним засобом, або як доповнення до них.

Отже, сполука формули I застосовується для запобігання або лікування розладу, опосередкованого нікотинними ацетилхоліновими рецепторами. Такі сполуки можуть бути введені суб'єкту, що страждає таким розладом або сприйнятливому до таких розладів, у терапевтично ефективній кількості. Сполуки, зокрема, застосовуються в способі лікування ссавця зі станом, при якому модуляція активності нікотинного ацетилхолінового рецептора приносить терапевтичну користь, при цьому спосіб здійснюється шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I суб'єкту, що страждає таким розладом або сприйнятливий до нього.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки загальної формули (I), як визначено вище, їх таутомерні форми, їх стереоізомери, їх аналоги, їх ізотопи, їх фармацевтично прийнятні солі, їх поліморфи, їх сольвати, їх оптичні ізомери в комбінації зі звичайними фармацевтично застосовними носіями, розріджувачами і т.ін., для застосування в будь-якому зі способів, описаних у даному документі.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені в дозі, достатній для лікування захворювання, стану або розладу. Такі дози відомі з рівня техніки (див., наприклад, the Physicians' Desk Reference (2004)). Сполуки можуть бути введені з використанням методик, таких як описані, наприклад, в Wasserman et al., Cancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) і Physicians' Desk Reference, 58th ed., Thomson PDR (2004).

Підходящі дози і режими дозування можуть бути визначені традиційними методиками визначення діапазону, відомими фахівцям у даній галузі. Як правило, лікування починається з більш дрібних дозувань, що менше оптимальної дози сполуки відповідно до даного винаходу. Потім, дозування збільшується невеликими кроками до досягнення оптимального ефекту за даних обставин. Даний спосіб може передбачати введення від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг щонайменше однієї сполуки відповідно до даного винаходу на кг ваги тіла індивідуума. Для 70-кг пацієнта будуть частіше застосовуватися дозування від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг сполуки відповідно до даного винаходу, у залежності від фізіологічної реакції пацієнта.

Як приклад, а не для обмеження даного винаходу, доза фармацевтично активного засобу(засобів), описаного в даному документі, для способів лікування або запобігання захворювання або стану, описаного вище, може складати від приблизно 0,001 до приблизно 1 мг/кг ваги тіла суб'єкта на добу, наприклад, приблизно 0,001 мг, 0,002 мг, 0,005 мг, 0,010 мг, 0,015 мг, 0,020 мг, 0,025 мг, 0,050 мг, 0,075 мг, 0,1 мг, 0,15 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 0,75 мг або 1 мг/кг ваги тіла на добу. Доза фармацевтично активного засобу(засобів), описаного в даному документі для описаних способів, може складати від приблизно 1 до приблизно 1000 мг/кг ваги тіла суб'єкта, що підлягає лікуванню, на добу, наприклад, приблизно 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 0,020 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг або 1000 мг/кг ваги тіла на добу.

Відповідно до варіантів здійснення даний винахід відноситься до способів лікування, запобігання, полегшення та/або пригнічення стану, модульованого нікотинним ацетилхоліновим рецептором, що передбачає введення сполуки формули (I) або її солі.

Вирази «лікувати», «запобігати», «полегшувати» і «інгібувати», а також однокореневі слова, як використовується в даному документі, не припускають обов'язкове 100% або повне лікування, запобігання, полегшення або пригнічення. Скоріше, існують ступені лікування запобігання, полегшення і пригнічення, що варіюють, які фахівець у даній галузі визнає як такі,

що сприяють потенційній користі або терапевтичному ефекту. У цьому відношенні, способи, відповідно до даного винаходу, можуть забезпечувати будь-яке значення будь-якого рівня лікування, запобігання, полегшення або пригнічення розладу у ссавця. Наприклад, розлад, включаючи його симптоми або стани, може бути зменшено, наприклад, на 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% або 10%. Крім того, лікування, запобігання, полегшення або пригнічення, забезпечені способом відповідно до даного винаходу можуть передбачати лікування, запобігання, полегшення або пригнічення одного або декількох станів або симптомів розладу, наприклад, рака. Також, для цілей даного винаходу, «лікування», «запобігання», «полегшення» або «пригнічення» може охоплювати затримку прояву розладу або його симптому, або стану.

Відповідно до даного винаходу вираз «суб'єкт» включає «тварину», що у свою чергу включає ссавця, такого як, без обмеження, із ряду Rodentia, такого як миші, і з ряду Lagomorpha, такого як кролики. Переважним є те, що ссавці належать ряду Carnivora, включаючи Felines (кішки) і Canines (собаки). Більш переважним є те, що ссавці належать ряду Artiodactyla, включаючи Bovines (корови) і Swine (свини), або ряду Perissodactyla, включаючи Equines (коні). Найбільш переважним є те, що ссавці належать до рядів Primates, Ceboidea або Simiiformes (мави) або ряду Anthropoids (люди і людиноподібні мавпи). Особливо переважним ссавцем є людина.

Далі приведені аббревіатури, застосовувані в даному описі, і їх значення.

ACh: ацетилхолін.

AD: хвороба Альцгеймера.

ADC: комплекс AIDS-деменція.

ADHD: розлад дефіциту уваги і гіперактивність.

AIDS: синдром придбаного імунного дефіциту.

ARDS: синдром гострої дихальної недостатності.

DCC: 1,3-дициклогексилкарбодіїмід.

DCE: дихлоретан.

DCM: дихлорметан.

DIPEA: диізопропілетиламін

DLB: деменція з тільцями Леві.

DMF: N,N-диметилформамід.

EDCI: 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмиду гідрохлорид.

FLIPR: пристрій зчитування планшетів для візуалізації флуоресценції.

HATU: 2-(1H-7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфат.

HBSS: збалансований сольовий розчин Хенкса.

HEPES: 4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-етансульфонова кислота.

HMGB: рамка групи з високою рухливістю.

HOAT: 1-гідрокси-7-азабензотріазол.

HOBT: гідроксибензотріазолу гідрат.

HPLC: високоефективна рідинна хроматографія.

IL: інтерлейкіни.

LDT: латеродорсальне тегментальне ядро.

LGIC: керовані лігандом іонні канали.

MCI: помірне когнітивне порушення.

NBS: N-бромсукцинімід.

NCS: N-хлорсукцинімід.

NIS: N-йодсукцинамід.

NNRs: нейронні нікотинні рецептори ACh.

PAM: позитивна алостерична модуляція.

PD: хвороба Паркінсона.

PDN: постдіабетична невралгія.

PHN: постгерпетична невралгія.

PMBO: p-метоксибензилокси.

PNS: периферична нервова система.

TBI: травматичне ушкодження головного мозку.

THF: тетрагідрофуран.

TLC: тонкошарова хроматографія.

TMS: тетраметилсилан.

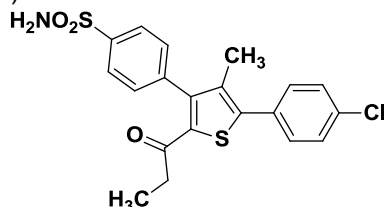
TNF- α : фактор некрозу пухлини альфа.

VTa: вентральна область покривки.

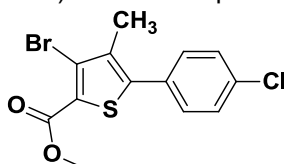
$\alpha 7$ nACh: субодиниця $\alpha 7$ нікотинного ацетилхолінового рецептора.

Наступні приклади представлені для подальшої ілюстрації даного винаходу і, отже, не повинні тлумачитися, як яким-небудь чином обмежуючі обсяг даного винаходу. Усі спектри ^1H ЯМР визначали в зазначених розчинниках, і хімічні зсуви виражаються в одиницях δ слабого поля від тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту, і константи міжпротонної взаємодії виражаються в герцах (Гц).

Приклад 1: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 1)



Етап 1: Метил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилату (1a)



До розчину метил-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилату (отриманого відповідно до процедури, описаної в WO 2007092751, 4,0 г, 15,0 ммоль), що збовтують, у хлороформі (50 мл) при 25 °C додавали хлорид цинку (2,06 г, 15,0 ммоль) з наступним додаванням бромиду (2,64 г, 0,85 ммоль) крапля за краплею в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш збовтували при 60-65 °C протягом 1,5 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та гасили водою (30 мл). Отриманий у результаті органічний шар промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (2 x 50 мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник в органічному шарі випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 3% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,2 г, 42,53%).

MS: маса/заряд 345 (M+1).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «1a» з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов і кількостей реагентів.

2a. Метил-3-бром-5-(2-хлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 345 (M+1).

4a. Метил-3-бром-5-(4-фторфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 330 (M+1).

11a. Метил-3-бром-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 368 (M+1).

17a. Метил-3-бром-5-(3,4-дихлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 381 (M+1).

18a. Метил-3-бром-5-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 381 (M+1).

19a. Метил-3-бром-5-(2,4-дифторфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 370 (M+23).

20a. Метил-3-бром-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 365 (M+1).

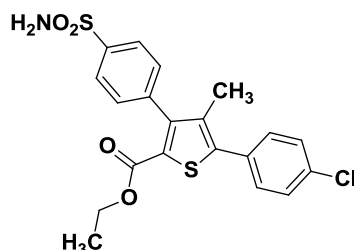
21a. Метил-3-бром-5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 377 (M+1).

47a. Етил-3-бром-5-(3,4-дифторфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 384 (M+23).

Етап 2: Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (1b)



До розчину метил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилату (сполука 1а, 2,2 г, 6,3 ммоль) у суміші толуол:етанол (10:30 мл) додавали 4-аміносультонілбензолборонову кислоту (отриману відповідно до процедури, приведеної в ЕР 1012142, 1,28 г, 6,3 ммоль) і карбонат калію (1,76 г, 12,7 ммоль) при 25 °С у закоркованій пробірці та газоподібний азот барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. До цього додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,370 г, 0,318 ммоль) в азоті та реакційну суміш нагрівали при від приблизно 95 °С до приблизно 100 °С протягом 18 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,3 г, 48%).

MS: маса/заряд 436 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46-7,41 (m, 6H), 4,89 (bs, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,9 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «1b», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

2b. Етил-5-(2-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 436 (M+1).

4b. Етил-5-(4-фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 420 (M+1).

11b. Етил-5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 458 (M+1).

17b. Етил-5-(3,4-дихлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 470 (M+1).

18b. Етил-5-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 470 (M+1).

19b. Етил-5-(2,4-дифторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 438 (M+1).

20b. Етил-5-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 454 (M+1).

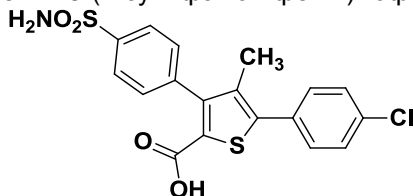
21b. Етил-5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 466 (M+1).

47b. Етил-5-(3,4-дифторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 438 (M+1).

Етап 3: 5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (1c)



Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 1b, 1,9 г, 4,36 ммоль) суспендували в етанолі (40 мл) і обробляли 1 н розчином NaOH (0,9 мл) при 25 °С. Реакційну суміш нагрівали до 50-55 °С при збовтуванні протягом 30-40 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли сумішшю етилацетат:вода (100:50 мл). До отриманої в результаті розведеної суміші додавали водну 10% HCl з доведенням рН суміші від 5 до 6. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник в органічному шарі випарювали при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (1,72 г, 97%).

MS: маса/заряд 408 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,87 (bs, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56 (bs, 4H), 7,5 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «1с», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

5 2с. 5-(2-Хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 408 (M+1).

4с. 5-(4-Фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 392 (M+1).

11с. 5-(4-(Трет-бутил)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

10 MS: маса/заряд 430 (M+1).

17с. 5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 442 (M+1).

18с. 5-(2,4-Дихлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 442 (M+1).

15 19с. 5-(2,4-Дифторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 410 (M+1).

20с. 5-(3-Хлор-4-фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 426 (M+1).

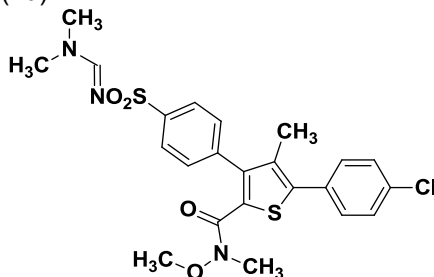
21с. 5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

20 MS: маса/заряд 438 (M+1).

47с. 5-(3,4-Дифторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 410 (M+1).

Етап 4: 5-(4-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід (1d)



25

Оксаліл хлорид (2,1 г, 1,4 мл, 16,2 ммоль) додавали крапля за краплею при 0 °С до розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 1с, 2,2 г, 5,4 ммоль) у суміші дихлорметану (40 мл) і DMF (0,8 г, 0,8 мл, 10,8 ммоль). Отриманий в результаті суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури та збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і застосовували безпосередньо для наступної реакції. Отриманий залишок розчиняли в сухому дихлорметані (40 мл) і до цього додавали триетиламін (2,8 г, 3,9 мл, 27,0 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (1,06 г, 10,8 ммоль) при збовтуванні. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш промивали водою (2 × 20 мл) та отриманий органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт далі очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 80% етилацетату в гексані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,36 г, 86%).

40 MS: маса/заряд 506 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (bs, 4H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «1d», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

45 2d. 5-(2-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 506 (M+1).

4d. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамойл)феніл)-5-(4-фторфеніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

50 MS: маса/заряд 490 (M+1).

11d. 5-(4-(Трет-бутил)феніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 528 (M+1).

17d. 5-(3,4-Дихлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 540 (M+1).

5 18d. 5-(2,4-Дихлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 540 (M+1).

19d. 5-(2,4-Дифторфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

10 MS: маса/заряд 508 (M+1).

20d. 5-(3-Хлор-4-фторфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 524 (M+1).

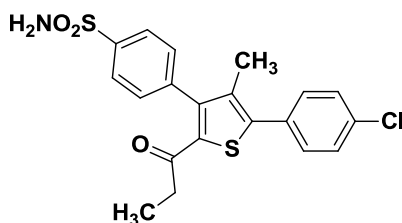
15 21d. 5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 536 (M+1).

47d. 5-(3,4-Дифторфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 508 (M+1).

20 Етап 5: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 1)



До розчину 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 1d, 2,3 г, 4,55 ммоль), що збовтують, у безводному THF (40 мл) при 25 °С крапля за краплею додавали реактив Гріньяра (етилмагнію бромід, 3,04 г, 22,8 мл, 22,77 ммоль) та реакційну суміш нагрівали при 70-75 °С протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (40 мл) та отриману в результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали із сухого органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 30-35% етилацетату в гексані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки, що потім очищали осадженням шляхом розчинення 1,1 г сполуки в дихлорметані (10 мл) і осадження його повільним додаванням діізопропілового ефіру (0,89 г, 47%).

MS: маса/заряд 420 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (bs, 4H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (s, 2H), 2,37 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H).

40 Наступні сполуки одержували відповідно до процедури, описаної вище, але з відповідними змінами реагуючих речовин.

4-(5-(2-Хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 2)

MS: маса/заряд 420 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 7H), 2,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H).

45 4-(5-(4-Фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 4)

MS: маса/заряд 404 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,94 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56-7,64 (m, 4H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 2,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-((4-Трет-бутил)феніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 11)

50 MS: маса/заряд 442 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 4,92 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,56 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(3,4-Дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 17)

MS: маса/заряд 454 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,91 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,52 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(2,4-Дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 18)
MS: маса/заряд 454 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 4,89 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(2,4-Дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 19)
MS: маса/заряд 422 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 5,01 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(3-Хлор-4-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 20)
MS: маса/заряд 438 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (dd, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,25 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(3-Хлор-4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 21)
MS: маса/заряд 450 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

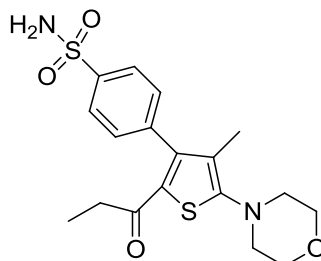
4-(2-Ацетил-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 40)
MS: маса/заряд 406 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57-7,59 (m, 6H), 7,50 (bs-обміни з D₂O, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

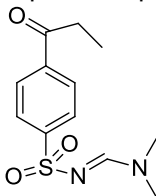
4-(5-(3,4-Дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 47)
MS: маса/заряд 422 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,33 (m, 3H), 4,98 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,52 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 2: Одержання 4-(4-метил-5-морфоліно-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполуки 24)



Етап 1: Одержання N,N-диметил-N'-((4-пропіонілфеніл)сульфоніл)формімідаміду (24a)



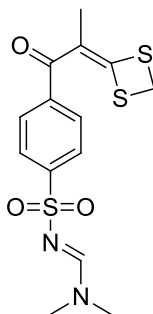
До розчину 4-пропіонілбензолсульфонамід (отриманого відповідно до процедури, описаної в Bioorganic Chemistry 1994, 22, 387-394) (2,2 г, 10,3 ммоль), що збовтують, в етилацетаті (20 мл) додавали DMF (2,0 мл) з наступним додаванням крапля за краплею N,N-диметилформаміддиметилацеталю (1,36 г, 1,51 мл, 11,36 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману в результаті суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням твердого продукту, що промивали діізопропілефіром з одержанням титульної сполуки (2,6 г, 94%).

MS: маса/заряд 269 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,15 (s,

3H), 3,09 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Одержання N'-((4-(2-(1,3-дитіатан-2-іліден)пропаноїл)феніл)сульфоніл)-N,N-диметилформімідаміду (24b)

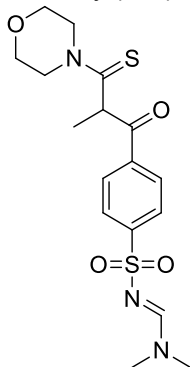


До розчину N,N-диметил-N'-((4-пропіонілфеніл)сульфоніл)формімідаміду (сполука 24a, 1,0 г, 3,73 ммоль), що збовтують, у сухому THF (30 мл) додавали трет-бутоксид калію (0,837 г, 7,46 ммоль) при 0 °С в атмосфері азоту. Отриману в результаті суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і в охолоджену реакційну суміш крапля за краплею додавали дисульфід вуглецю (0,425 г, 0,34 мл, 5,59 ммоль) при 0 °С. Отриману в результаті реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Отриману в результаті реакційну суміш охолоджували до 0 °С і в охолоджену реакційну суміш крапля за краплею додавали дибромметан (1,3 г, 0,85 мл, 7,46 ммоль) при 0 °С. Отриману в результаті реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 20 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш виливали в холодну воду (50 мл) та екстрагували етил ацетатом (3 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали при зниженому тиску із сухого органічного шару з одержанням неочищеного продукту, що далі очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 2% метанолу в дихлорметані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,65 г, 49%).

MS: маса/заряд 357 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,83 (s, 3H).

Етап 3: Одержання N,N-диметил-N'-((4-(2-метил-3-морфоліно-3-тіоксопропаноїл)феніл)сульфоніл)формімідаміду (24c)



До розчину N'-((4-(2-(1,3-дитіатан-2-іліден)пропаноїл)феніл)сульфоніл)-N,N-диметилформімідаміду (сполука 24b, 0,53 г, 1,48 ммоль), що збовтують, у толуолі (20 мл) додавали морфолін (0,39 г, 4,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш збовтували при 115-120 °С протягом 3 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 2% метанолу в дихлорметані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,191 г, 32,3%).

MS: маса/заряд 398 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,85 (brs, 4H), 5,19 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,5-4,0 (m, 8H), 3,14 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «24с», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

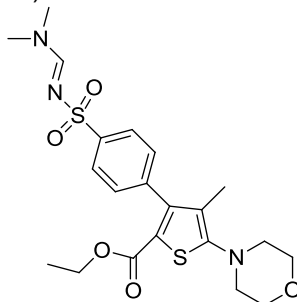
22с. Трет-бутил-4-(3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфаміно)феніл)-2-метил-3-оксопропантіол)піперазин-1-карбоксилат

MS: маса/заряд 519 (M+23).

23с. N'-((4-(3-(4-(4-Фторфеніл)піперазин-1-іл)-2-метил-3-тіоксопропанол)феніл)сульфоніл)-N,N-диметилформімідамід

MS: маса/заряд 491 (M+1).

Етап 4: Одержання етил-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-4-метил-5-морфолінотіофен-2-карбоксилату (24d)



До розчину N,N-диметил-N'-((4-(2-метил-3-морфоліно-3-тіоксопропанол)феніл)сульфоніл)формімідаміду (сполука 24с, 0,180 г, 0,45 ммоль), що збовтують, у сухому ацетоні (15 мл) додавали карбонат калію (0,45 г, 3,17 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману в результаті суміш збовтували при 55-60 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і до неї крапля за краплею додавали етилоацетат (0,097 г, 0,053 ммоль). Реакційну суміш збовтували при температурі флегми протягом 4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту. Шар целіту промивали ацетоном (2 x 10 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50-55% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,091 г, 43%).

MS: маса/заряд 466 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,10 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,07-3,04 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,15 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «24d», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

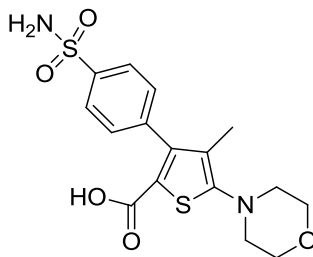
22d. Трет-бутил-4-(4-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(етоксикарбоніл)-3-метилтіофен-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

MS: маса/заряд 565 (M+1).

23d. Етил-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)-4-метил-тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 559 (M+1).

Етап 5: Одержання 4-метил-5-морфоліно-3-(4-сульфамоїлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (24e)



Етил-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-4-метил-5-морфолінотіофен-2-карбоксилат (сполука 24d, 0,36 г, 0,77 ммоль) суспендували в етанолі (20 мл) і поєднували з 2 н розчином NaOH (1,55 мл) при 25 °C. Реакційну суміш нагрівали при 95-100 °C при збовтуванні протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Отриману в результаті реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли сумішшю етилацетат:вода (30:15 мл). До нього додавали водну 10% HCl з доведенням pH до 5-6. Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали при зниженому тиску з висушеного органічного шару з одержанням титульної сполуки (0,196 г, 66%).

MS: маса/заряд 383 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,44 (bs, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,75 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,98 (t, J=4,4 Гц, 4H), 1,79 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «24е», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов і кількостей реагентів.

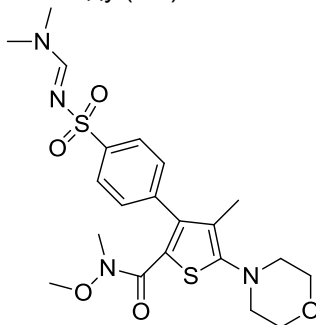
22е. 5-(4-(Трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

5 MS: маса/заряд 482 (M+1).

23е. 5-(4-(4-Фторфеніл)піперазин-1-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 476 (M+1).

10 Етап 6: Одержання 3-(4-(N-((диметиламіно)метилден)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-морфолінотіофен-2-карбоксаміду (24f)



Оксалілхлорид (0,19 г, 0,13 мл, 1,49 ммоль) крапля за краплею додавали при 0 °С у розчин 4-метил-5-морфоліно-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 24е, 0,19 г, 0,497 ммоль) у суміші дихлорметану (15 мл) і DMF (0,073 г, 0,08 мл, 0,99 ммоль). Отриманий в результаті суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і застосовували безпосередньо для наступної реакції. Отриманий залишок розчиняли в сухому дихлорметані (15 мл) і до нього додавали триетиламін (0,251 г, 0,35 мл, 2,48 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (0,098 г, 0,99 ммоль) при збовтуванні при 0 °С. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш промивали водою (2 x 10 мл) та отриманий в результаті органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 1% метанолу в дихлорметані в якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,127 г, 53%).

MS: маса/заряд 481 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (brs, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 7H), 1,85 (s, 3H).

30 Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «24f», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

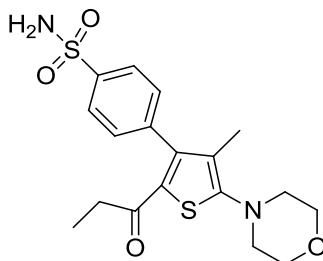
22f. Трет-бутил-4-(4-(4-(N-((диметиламіно)метилден)сульфамойл)феніл)-5-(метокси(метил)карбамоїл)-3-метилтіофен-2-іл)піперазин-1-карбоксилат

MS: маса/заряд 580 (M+1).

35 23f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилден)сульфамойл)феніл)-5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 574 (M+1).

Етап 7: Одержання 4-(4-метил-5-морфоліно-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміду (сполука 24)



40

До розчину 3-(4-(N-((диметиламіно)метилден)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-морфолінотіофен-2-карбоксаміду (сполука 24f, 0,120 г, 0,25 ммоль), що збовтують, у безводному THF (10 мл) при 25 °С крапля за краплею додавали реактив Гріньяра (етилмагнію

бромід, 0,17 г, 1,25 мл, 1,25 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 70-75 °С протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (10 мл) та отриману в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 x 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник у висушеному органічному шарі випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, що очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40-45% етилацетату в гексані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки, яку далі очищали за допомогою осадження шляхом розчинення 0,056 г цієї сполуки в етилацетаті (1,0 мл) і осадження його повільним додаванням діізопропілового ефіру. Осад фільтрували з одержанням титульної сполуки (0,047 г, 48%).

MS: маса/заряд 395 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46-7,48 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,00-3,03 (m, 4H), 2,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,83 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували відповідно до процедури, описаної вище, але з відповідними змінами реагуючих речовин.

4-(4-метил-5-(піперазин-1-іл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 22)

MS: маса/заряд 394 (M+1).

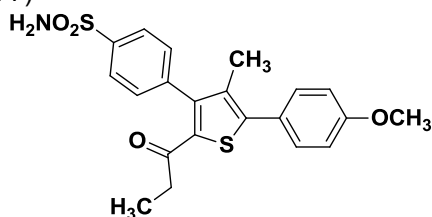
¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,31 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,84-2,89 (m, 8H), 2,36 (bs-обміни з D₂O, 1H), 2,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (s, 3H), 0,80 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(4-(4-Фторфеніл)піперазин-1-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 23)

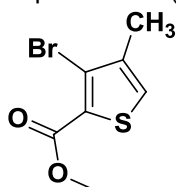
MS: маса/заряд 488 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47-7,49 (m, 4H), 7,00-7,10 (m, 4H), 3,34-3,36 (m, 4H), 3,24-3,26 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 2,24 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,78 (s, 3H), 0,83 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 3: Одержання 4-(5-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамїду (сполука 7)



Етап 1: Метил-3-бром-4-метилтїофен-2-карбоксилат (7a)

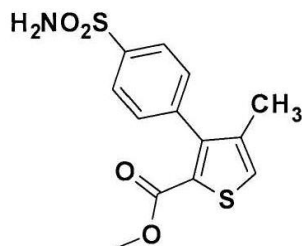


До суспензії бромїду міді (II) (14,3 г, 64,0 ммоль), що збовтують, в ацетонїтрилі (70 мл) додавали трет-бутилїтрит (7,83 г, 9,21 мл, 76,0 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі (25 °С). До цієї суспензії крапля за краплею додавали розчин метил-3-аміно-4-метилтїофен-2-карбоксилат (10,0 г, 58,0 ммоль) в ацетонїтрилі (30 мл) при 20 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш збовтували при 25 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш повільно додавали до 150 мл 2 н HCl та екстрагували етилацетатом (2 x 150 мл). Отриманий у результаті органічний шар промивали водою (1 x 50 мл), сольовим розчином (1 x 50 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (10,5 г), яку потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 7% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (9,0 г, 65,55%).

MS: маса/заряд 236 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Етап 2: Метил-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксилат (7b)

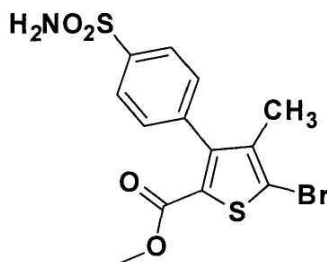


До суспензії метил-3-бром-4-метилтіофен-2-карбоксилату (сполука 7а, 9,0 г, 38,0 ммоль), що збовтують, у етанол:толуол (100:30 мл) у пробірці, що закупорюється, додавали (4-сульфамойлфеніл)боронову кислоту (8,46 г, 42,0 ммоль) і карбонат калію (10,57 г, 76,0 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі (приблизно 25°C). Газоподібний азот продували через цю суспензію ще 15 хвилин при кімнатній температурі (приблизно 25 °C) і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (2,21 г, 1,9 ммоль) при 25 °C та пробірку, що закупорюється, закривали. Реакційну суміш збовтували при 105 °C протягом 15 годин і за ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш фільтрували і промивали етилацетатом (2 x 100 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (11,2 г); яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (спостерігали 20% етилового складного ефіру як транс-естерифікований продукт) (8,8 г, 70,70%).

MS: маса/заряд 312 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,91 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Етап 3: Метил-5-бром-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (7с)

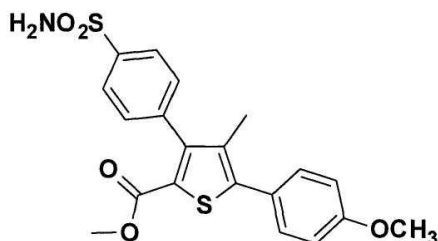


До суспензії метил-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 7b, 8,80 г, 27,0 ммоль), що збовтують, у DCM (150 мл) крапля за краплею додавали бром (5,19 г, 1,67 мл, 32,0 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш збовтували при 25 °C протягом 2 годин і за ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш цілком концентрували і знову розчиняли в DCM (250 мл). Отриманий органічний шар промивали водою (2 x 50 мл), сольовим розчином (1 x 50 мл) та сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (10,2 г), яку потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (спостерігали 20% етилового складного ефіру як транс-естерифікований продукт) (9,0 г, 82,34%).

MS: маса/заряд 391 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,93 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Етап 4: Метил-5-(4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (7d)



До розчину метил-5-бром-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 7с, 3,0 г, 7,69 ммоль) у суміші толуол:етанол (25:75 мл) додавали (4-метоксифеніл)боронову кислоту (1,28 г, 8,46 ммоль) і карбонат калію (3,18 г, 23,07 ммоль) при 25 °C. Газоподібний азот

барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. До неї додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,487 г, 0,422 ммоль) в азоті і реакційну суміш нагрівали при 95-100 °C протягом 1 години при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш охолоджували до 25 °C і фільтрували через целіт, а потім промивали етилацетатом (50 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (спостерігали 20% етилового складного ефіру як транс-естерифікований продукт) (2,69 г, 84%).

10 MS: маса/заряд 418 (M+1).
¹HЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,96 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «7d», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

15 3d. Етил-5-(3-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат
 MS: маса/заряд 436 (M+1).

5d. Етил-5-(4-циклопропілфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 442 (M+1).

6d. Етил-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(4-трифторметил)фенілтіофен-2-карбоксилат

20 MS: маса/заряд 468 (M+1).

8d. Етил-5-(4-етоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 446 (M+1).

9d. Етил-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(4-трифторметокси)фенілтіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 486 (M+1).

25 10d. Етил-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(п-толіл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 416 (M+1).

12d. Етил-5-(4-(диметиламіно)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 445 (M+1).

13d. Етил-5-(3-фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

30 MS: маса/заряд 420 (M+1).

14d. Етил-4-метил-5-феніл-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 402 (M+1).

15d. Етил-5-(3-етоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 446 (M+1).

35 16d. Етил-5-(4-етилфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 430 (M+1).

25d. Етил-4-метил-5-(піридин-4-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 403 (M+1).

26d. Етил-4-метил-5-(піридин-3-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

40 MS: маса/заряд 403 (M+1).

27d. Етил-5-(фуран-3-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 392 (M+1).

28d. Етил-5-(1H-індол-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 441 (M+1).

45 29d. Етил-4-метил-5-(1-метил-1H-індол-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 455 (M+1).

30d. Етил-5-(бензофуран-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 442 (M+1).

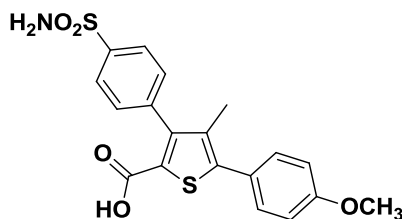
31d. Етил-5-(1-ацетиліндолін-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

50 MS: маса/заряд 485 (M+1).

44d. Етил-5-(4-((трет-бутоксикарбоніл)метил)аміно)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат

MS: маса/заряд 531 (M+1).

Етап 5: 5-(4-Метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (7e)



Метил-5-(4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 7d, 3,02 г, 7,24 ммоль) суспендували в етанолі (50 мл) і додавали NaOH (1,44 г, 36,2 ммоль) у воді 10 мл при 25 °С. Реакційну суміш нагрівали при 50-55 °С при збовтуванні протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До отриманого залишку додавали 50 мл води і суміш охолоджували з використанням крижаної бані. Потім до суміші додавали водну хлористоводневу кислоту (10%) з доведенням рН до 5-6. Потім суміш екстрагували етилацетатом (2 x 75 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням продукту (2,83 г, 97%).

MS: маса/заряд 404 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,85 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,45 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «7е», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів.

3е. 5-(3-Хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 408 (M+1).

5е. 5-(4-Циклопропілфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 414 (M+1).

6е. 4-Метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(4-трифторметил)феніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 442 (M+1).

8е. 5-(4-Етоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 418 (M+1).

9е. 4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(4-трифторметокси)феніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 458 (M+1).

10е. 4-Метил-3-(4-сульфамойлфеніл)-5-(п-толіл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 388 (M+1).

12е. 5-(4-(Диметиламіно)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 417 (M+1).

13е. 5-(3-Фторфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 392 (M+1).

14е. 4-метил-5-феніл-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 374 (M+1).

15е. 5-(3-Етоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 418 (M+1).

16е. 5-(4-Етилфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 402 (M+1).

25е. 4-Метил-5-(піридин-4-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 375 (M+1).

26е. 4-Метил-5-(піридин-3-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 375 (M+1).

27е. 5-(Фуран-3-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 364 (M+1).

28е. 5-(1Н-індол-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 413 (M+1).

29е. 4-метил-5-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 427 (M+1).

30е. 5-(Бензофуран-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 414 (M+1).

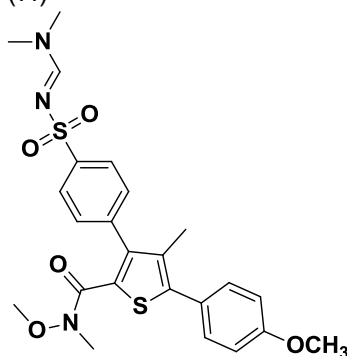
31е. 5-(1-ацетиліндолін-5-іл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 457 (M+1).

44е. 5-(4-((Трет-бутоксикарбоніл)метил)аміно)феніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота

MS: маса/заряд 503(M+1).

Етап 6: 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-5-(4-метоксифеніл)-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід (7f)



Оксаліл хлорид (1,77 г, 1,2 мл, 13,9 ммоль) крапля за краплею додавали при 0 °С до розчину 5-(4-метоксифеніл)-4-метил-3-(4-сульфамоїлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 7e, 2,8 г, 6,94 ммоль) у суміші дихлорметану (75 мл) і DMF (1,01 г, 1,1 мл, 13,89 ммоль). Отриманій суміші дозволяли досягти кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в сухому дихлорметані (75 мл) і до нього додавали триетиламін (2,8 г, 3,9 мл, 27,76 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (1,35 г, 13,89 ммоль) при збовтуванні. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш промивали водою (2 x 25 мл), отриманий органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 80% етилацетату в гексані в якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,73 г, 78%).

MS: маса/заряд 502 (M+1).

¹HЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Сполуки, приведені нижче, одержували процедурою, подібною описаній вище для сполуки «7f», з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов та кількостей реагентів

3f. 5-(3-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 506 (M+1).

5f. 5-(4-(Циклопропілфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 512 (M+1).

6f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-(4-(трифторметил)феніл)тіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 540 (M+1).

8f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(4-етоксифеніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 516 (M+1).

9f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-феніл)-5-(4-(трифторметокси)феніл)тіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 556 (M+1).

10f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-феніл)-5-(4-(п-толіл)тіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 486 (M+1).

12f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(4-(диметиламіно)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 515 (M+1).

13f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(3-фторфеніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 490 (M+1).

14f. 3-(4-(N-((Диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-фенілтіофен-2-карбоксамід

MS: маса/заряд 472 (M+1).

15f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(3-етоксифеніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 516 (M+1).

16f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(4-етилфеніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 500 (M+1).

25f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-(піридин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 473 (M+1).

26f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-(піридин-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 473 (M+1).

27f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(фуран-3-іл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 462 (M+1).

28f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(1H-індол-5-іл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 511 (M+1).

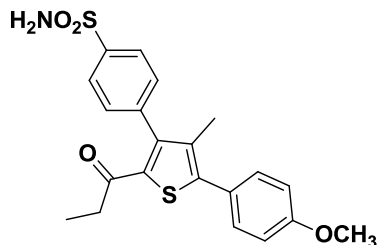
29f. 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметил-5-(1-метил-1H-індол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 525 (M+1).

30f. 5-(Бензофуран-5-іл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-диметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 512 (M+1).

31f. 5-(1-ацетиліндолін-5-іл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-N,4-деметилтіофен-2-карбоксамід
MS: маса/заряд 555 (M+1).

44f. Трет-бутил-(4-(4-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-5-(метокси(метил)карбамоїл)-3-метилтіофен-2-іл)феніл)(метил)карбамат
MS: маса/заряд 601 (M+1).

Етап 7: 4-(5-(4-Метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 7)



Реактив Гріньяра (етилмагнію бромід, 3,59 г, 26,8 мл, 26,94 ммоль) крапля за краплею додавали до розчину 3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)феніл)-N-метокси-5-(4-метоксифеніл)-N,4-диметилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 7f, 2,7 г, 5,8 ммоль), що збовтують, у безводному THF (100 мл) при 25 °C і реакційну суміш нагрівали при від приблизно 70 °C до приблизно 75 °C протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °C, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (50 мл) і отриману в результаті суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який очищали препаративною HPLC з одержанням титульної сполуки (0,84 г, 37%).

MS: маса/заряд 416 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,43 (m, 4H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,87 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували відповідно до процедури, описаної вище, але з відповідними змінами реагуючих речовин.

4-(5-(3-Хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 3)

MS: маса/заряд 420 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,53-7,56 (m, 5H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(4-Циклопропілфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 5)

MS: маса/заряд 426 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,87 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,01-1,06 (m, 5H), 0,75-0,78 (m, 2H).

5 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметил)феніл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 6)

MS: маса/заряд 454 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,02 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

10 4-(5-(4-Етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 8)

MS: маса/заряд 430 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,88 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,08 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,44 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 3H).

15 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметокси)феніл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 9)

MS: маса/заряд 470 (M+1).

20 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,98 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-толіл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 10)

MS: маса/заряд 400 (M+1).

25 ¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 2H), 2,33-2,36 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-((4-трет-бутил)феніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 11)

MS: маса/заряд 442 (M+1).

30 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42-7,49 (m, 6H), 4,92 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,56 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,06 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-((5-(4-Диметиламіно)феніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 12)

MS: маса/заряд 429 (M+1).

35 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,83 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(3-Фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 13)

MS: маса/заряд 404 (M+1).

40 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 5,09 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-5-феніл-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 14)

MS: маса/заряд 386 (M+1).

45 ¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45-7,57 (m, 9H), 2,36 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(3-Етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 15)

MS: маса/заряд 430 (M+1).

50 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,06 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,53 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(4-Етилфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 16)

MS: маса/заряд 414 (M+1).

55 ¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,00 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,72 (q, J=7,6 Гц, 2H), 2,54 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,04 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-4-іл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 25)

MS: маса/заряд 387 (M+1).

60 ¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,71 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,50 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,39 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-3-іл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (Сполука 26)

MS: маса/заряд 387 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,77-8,78 (m, 1H), 8,66 (dd, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,99-8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54-7,58 (m, 3H), 7,50 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(Фуран-3-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 27)

MS: маса/заряд 376 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,51 (t, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,64-6,65 (m, 1H), 4,88 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,49 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,02 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(1H-індол-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 28)

MS: маса/заряд 425 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 11,3 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,74-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,45 (t, J=2,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,52-6,53 (m, 1H), 2,36 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-5-(1-метил-1H-індол-5-іл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 29)

MS: маса/заряд 439 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 3H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,52 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(Бензофуран-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 30)

MS: маса/заряд 426 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 2,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(Індолін-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 31)

MS: маса/заряд 427 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,72 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,63 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,08 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,46 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,01 (bs-обміни з D₂O, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-5-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 32)

MS: маса/заряд 484 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,04 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,28-3,29 (m, 4H), 2,74-2,75 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(4-метил-5-(4-метиламінофеніл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 44)

MS: маса/заряд 415 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,11 (q, J=4,8 Гц, обміни з D₂O, 1H), 2,72 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,90 (s, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 4: Одержання метил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 42) і етил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 43)

Наступною процедурою, аналогічною представлений для сполуки формули 7d (етап 4 прикладу 3), та заміною 4-метоксифенілборонової кислоти відповідною бороновою кислотою або подібним реагентом одержували сполуки формули 42 і 43.

Метил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 42)

MS: маса/заряд 443 (M+1).

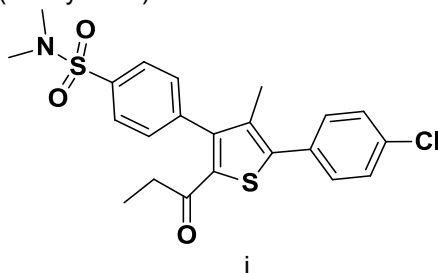
¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 10,60 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

Етил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 43)

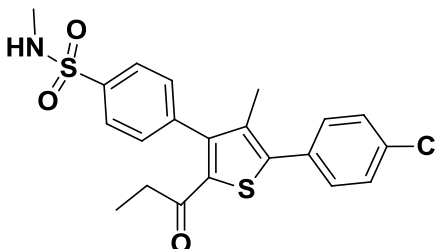
MS: маса/заряд 457 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 10,59 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,37-7,39 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,08 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,07 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 5: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід (сполука 45)

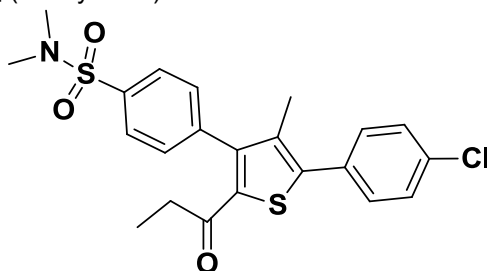


5 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-N-метилбензолсульфонамід (сполука 46)



До розчину 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 1, 0,50 г, 1,19 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додавали K_2CO_3 (0,25 г, 1,84 ммоль) при кімнатній температурі та збовтували протягом 15 хвилин. До нього додавали метилйодид (0,20 г, 0,08 мл, 1,42 ммоль). Отриману суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 15 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Концентровану масу розбавляли водою (20 мл). Отриману суміш екстрагували етилацетатом (3 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням першої титульної сполуки (0,05 г, 9,38%) і другої титульної сполуки (0,045 г, 8,7%).

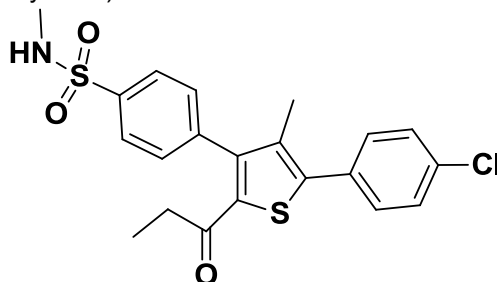
Перша титульна сполука: 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід (сполука 45)



MS: маса/заряд 448 (M+1).

1H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60-7,65 (m, 6H), 2,65 (s, 6H), 2,32 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H).

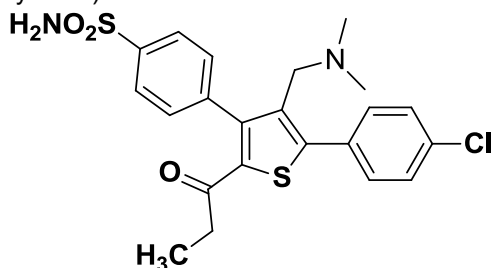
25 Друга титульна сполука: 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-N-метилбензолсульфонамід (сполука 46)



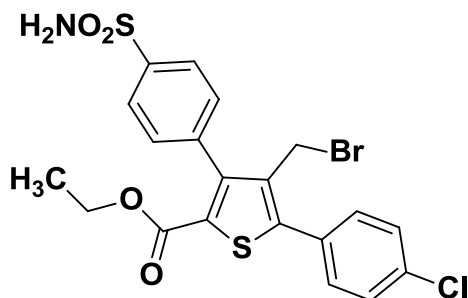
MS: маса/заряд 434 (M+1).

30 1H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,55-7,65 (m, 7H), 2,46 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,93 (s, 3H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 6: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонаміду (сполука 35)



Етап 1: Етил-4-(бромметил)-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (35a)

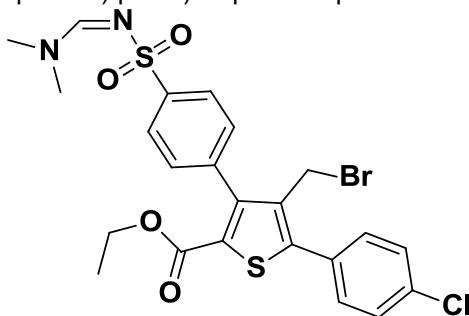


До розчину етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 1b, 4,0 г, 9,17 ммоль), що збовтують, у хлорбензолі (50 мл) додавали NBS (1,77 г, 10,09 ммоль) та AIBN (1,65 г, 10,09 ммоль) при 25 °С. Потім реакційну суміш збовтували при 85 °С протягом 4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водним розчином хлориду натрію (50 мл). Потім отриману суміш екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (1 x 50 мл), сушили над сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (4,0 г). Потім неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,8 г, 59,32%).

MS: маса/заряд 516 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59-7,71 (m, 4H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (bs-обміни з D₂O, 2H) 4,29 (s, 2H), 4,10 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,06 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 2: Етил-4-(бромметил)-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (35b)

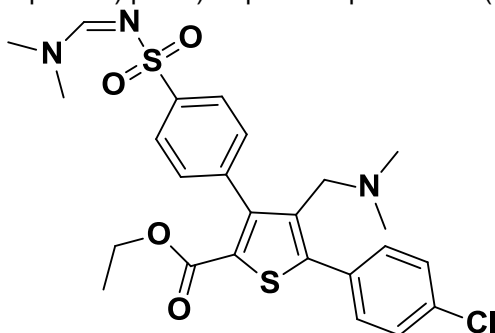


До суспензії етил-4-(бромметил)-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 35a, 2,7 г, 5,24 ммоль), що збовтують, у етилацетаті (30 мл) додавали DMF (1,91 г, 2,01 мл, 26,2 ммоль) та N,N-диметилформаміддиметилацеталь (DMF-ацеталь) (0,69 г, 0,76 мл, 5,76 ммоль) в атмосфері азоту при кімнатній температурі (приблизно 25 °С). Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі (приблизно 25 °С) протягом 4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 2,9 г неочищеного продукту. Потім отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 1,5% метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,2 г, 73,82%).

MS: маса/заряд 571 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H) 7,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,62-7,75 (m, 4H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H) 2,94 (s, 3H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 3: Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (35с)

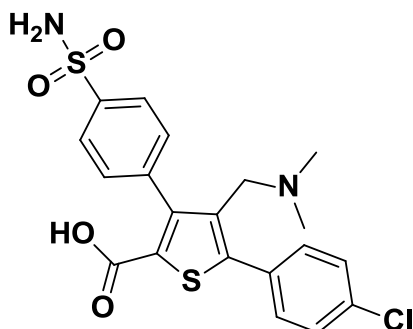


До суспензії етил-4-(бромметил)-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 35b, 2,20 г, 3,86 ммоль), що збовтують, у бензолі (30 мл) крапля за краплею додавали диметиламін (0,69 г, 7,6 мл 2 М розчину в THF, 15,4 ммоль) при 0 °С. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі (приблизно 25 °С) протягом 16 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (2,38 г). Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 1,2% метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,1 г, 53,39%).

MS: маса/заряд 534 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39-7,42 (m, 4H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 4: 5-(4-Хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (35d)

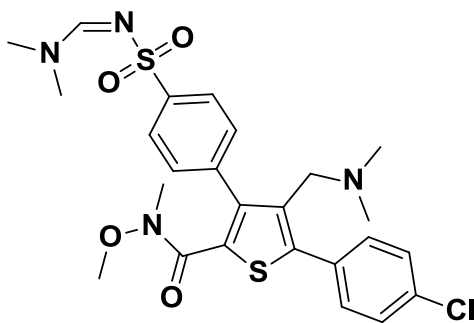


Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 35с, 1,0 г, 1,87 ммоль) суспендували в етанолі (20 мл) і до нього додавали розчин NaOH (0,37 г, 9,36 ммоль) у воді (2 мл) при 25 °С. Реакційну суміш нагрівали при 75 °С при збовтуванні протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Потім отриманий залишок розбавляли водою (5 мл) і охолоджували з використанням крижаної бані. Потім до охолодженої суміші додавали водну 10% HCl з доведенням рН суміші до 5-6. Отриману в результаті тверду речовину фільтрували і сушили при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (0,8 г, 94,78%).

MS: маса/заряд 451 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,85 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,49 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,97 (s, 6H).

Етап 5: 5-(4-Хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксамід (35е)

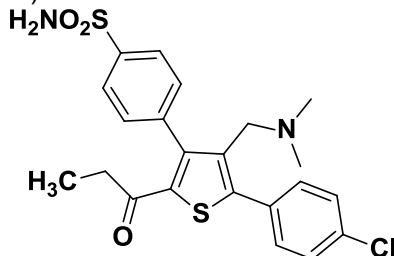


Оксаліл хлорид (0,39 г, 0,26 мл, 3,1 ммоль) крапля за краплею додавали при 0 °С до розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 35d, 0,7 г, 1,55 ммоль) у суміші дихлорметану (25 мл) і DMF (0,27 г, 0,24 мл, 3,10 ммоль). Отриманій суміші дозволяли досягти кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в сухому дихлорметані (25 мл), охолоджували до 0 °С і до нього додавали триетиламін (0,94 г, 1,3 мл, 9,31 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,3 г, 3,1 ммоль) при збовтуванні. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш розбавляли DCM (25 мл) і промивали водою (2 x 25 мл), отриманий органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 6% метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,45 г, 52,81%).

MS: маса/заряд 549 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,28 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 6H).

Етап 6: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 35)

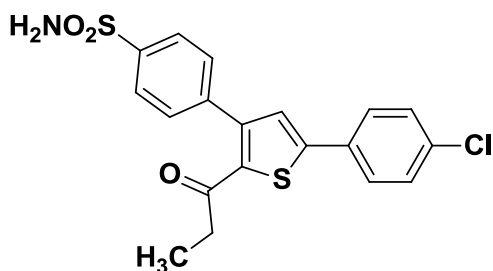


Реактив Грін'єра (етилмагнію бромід, 0,48 г, 3,6 мл 1 М розчину в THF, 3,64 ммоль) крапля за краплею додавали до розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 35e, 0,4 г, 0,72 ммоль), що збовтують, у безводному THF (20 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали при від приблизно 70 °С до приблизно 75 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (15 мл). Потім утворену суміш екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник з висушеного органічного шару випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 60% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,065 г, 19,28%).

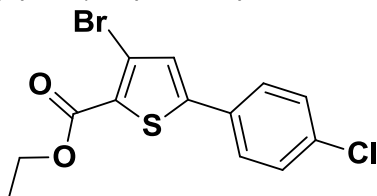
MS: маса/заряд 463 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,95 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,51 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 7: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонаміду (сполука 33)



Етап 1: Етил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилат (33a)

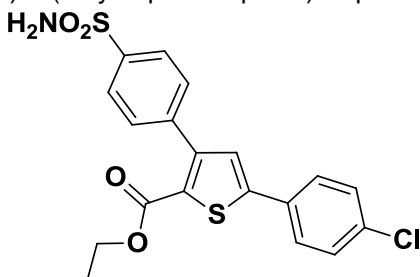


До розчину етил-3,5-дибромтіофен-2-карбоксилату (одержаного відповідно до процедури, описаної в J. Chem. Soc. Perkin Trans-1: Organic and Bioorganic Chemistry (1972-1999), 1973, р 1766-1770), (2,0 г, 6,36 ммоль) у суміші толуол:вода (35:2 мл) додавали (4-хлорфеніл)боронову кислоту (0,99 г, 6,36 ммоль) і карбонат калію (1,76 г, 12,73 ммоль) при 25 °С. Газоподібний азот барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,37 г, 0,31 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали при від приблизно 95 до приблизно 100 °С протягом 3 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт і целітову прокладку промивали етилацетатом (50 мл). Одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 6% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,5 г, 68,18%).

MS: маса/заряд 347 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (33b)

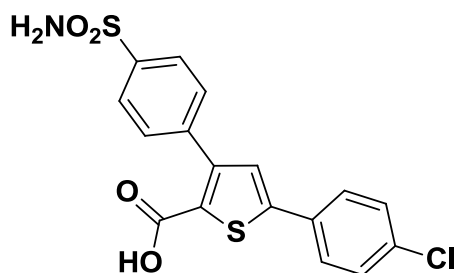


До розчину етил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилату (сполуки 33a, 1,45 г, 4,19 ммоль) у суміші толуол:етанол (10:40 мл) додавали (4-сульфамойлфеніл)боронову кислоту (0,84 г, 4,19 ммоль) і карбонат калію (1,16 г, 8,39 ммоль) при 25 °С. Газоподібний азот барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,24 г, 0,20 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали при від приблизно 95 до приблизно 100 °С протягом 16 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт, целітову прокладку промивали етанолом (2 x 25 мл). Одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,35 г, 76,27%).

MS: маса/заряд 422 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,83-7,87 (m, 4H), 7,68-7,70 (m, 3H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,19 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,17 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 3: 5-(4-Хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (33c)

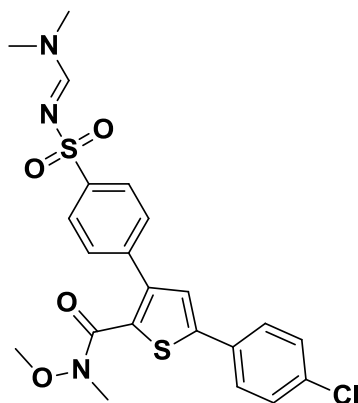


Етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 33b, 1,3 г, 3,08 ммоль) суспендували в етанолі (30 мл) і до нього додавали розчин NaOH (0,61 г, 15,4 ммоль) у воді (3 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали при приблизно 75 °С при збовтуванні протягом 3 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли водою (5 мл) і охолоджували з використанням крижаної бані. Потім до охолодженої суміші додавали водяну 10% HCl з доведенням pH до 5-6. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (1,10 г, 90,9%).

MS: маса/заряд 394 (M+1).

¹HЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,85 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,81-7,86 (m, 4H), 7,70-7,72 (m, 3H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (bs-обміни з D₂O, 2H).

Етап 4: 5-(4-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метиле)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксамід (33d)

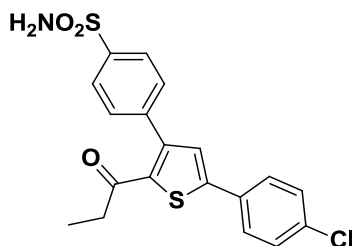


Оксаліл хлорид (0,70 г, 0,48 мл, 5,58 ммоль) крапля за краплею додавали при 0 °С до розчину 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 33с, 1,10 г, 2,79 ммоль) у суміші дихлорметану (30 мл) і DMF (0,40 г, 0,43 мл, 5,58 ммоль). Потім суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в сухому дихлорметані (30 мл), а потім суміш охолоджували до 0 °С. До охолодженої суміші додавали триетиламін (1,69 г, 2,32 мл, 16,75 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,54 г, 5,58 ммоль) при збовтуванні. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш розбавляли DCM (25 мл), промивали водою (2 x 25 мл), одержаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Потім неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 0,8% метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,9 г, 65,69%).

MS: маса/заряд 492 (M+1).

¹HЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51-7,58 (m, 4H), 7,38 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

Етап 5: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 33)

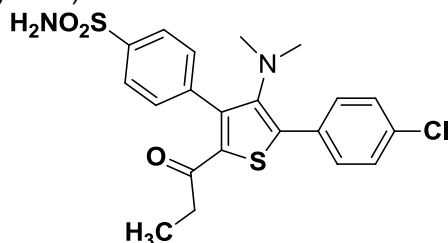


Реактив Гріньяра (етилмагнію бромід, 0,67 г, 5,0 мл 1 М розчину в THF, 5,08 ммоль) крапля за краплею додавали до розчину 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилден)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 33d, 0,5 г, 1,01 ммоль), що взбовтують, у безводному THF (15 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали від приблизно 70 до приблизно 75 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (10 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,06 г, 14,6%).

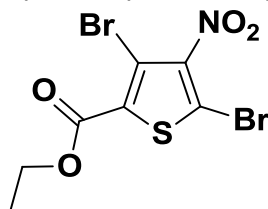
MS: маса/заряд 406 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,88 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,58 (q, J=7,2 Гц, 2H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 8: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-2-пропіоніл тіофен-3-іл)бензолсульфонаміду (сполука 34)



Етап 1: Етил-3,5-дибром-4-нітротіофен-2-карбоксилат (34a)

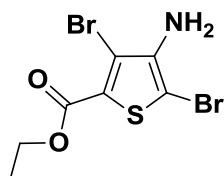


Сірчану кислоту (27,6 г, 15,0 мл, 281,0 ммоль) крапля за краплею додавали до етил-3,5-дибромтіофен-2-карбоксилату (одержаному відповідно до процедури, описаної в JCS Perkin Trans-1: Organic and Bioorganic Chemistry (1972-1999), 1973, p 1766-1770) (5,0 г, 15,92 ммоль) при кімнатній температурі (приблизно 25 °С). Потім реакційну суміш охолоджували до -5 °С і до охолодженої суміші повільно додавали азотну кислоту (2,0 г, 2,04 мл, 31,84 ммоль). Потім реакційну суміш збовтували при 0 °С протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом (150 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 2% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (3,40 г, 59,54%).

MS: маса/заряд 359 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,40 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Етил-4-аміно-3,5-дибромтіофен-2-карбоксилат (34b)

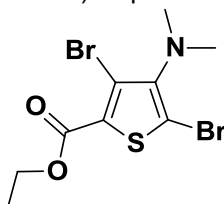


До розчину етил-3,5-дибром-4-нітротіофен-2-карбоксилату (сполука 34a, 10,0 г, 27,85 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) додавали порошок заліза (7,77 г, 139,27 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 35 хвилин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С. Потім з реакційної суміші випарювали оцтову кислоту при зниженому тиску. Доводили рН одержаної в результаті реакційної маси до 8-9 шляхом додавання до неї насиченого розчину бікарбонату натрію. До одержаної суміші додавали етилацетат (150 мл), одержану в результаті емульсію фільтрували, а потім відокремлювали органічний шар. Водяний шар, що залишився, після цього повторно екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і висушений органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 2% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (6,00 г, 65,50%).

MS: маса/заряд 330 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,03 (bs-обміни з D₂O, 2H), 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 3: Етил-3,5-дибром-4-(диметиламіно)тіофен-2-карбоксилат (34c)

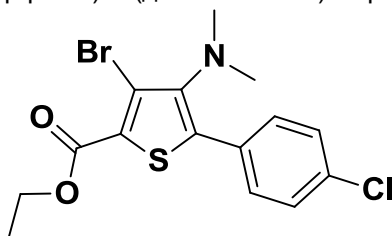


До розчину етил-4-аміно-3,5-дибромтіофен-2-карбоксилату (сполука 34b, 5,0 г, 15,19 ммоль) у DMF (25 мл) порціями додавали NaH (60% суспензію в мінеральному маслі) (1,82 г, 45,49 ммоль) при температурі приблизно -5 °С. Потім реакційну суміш збовтували при -5 °С протягом 20 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали йодметан (6,47 г, 2,83 мл, 45,59 ммоль) і збовтування продовжували 40 хвилин при -5 °С. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш гасили додаванням холодної води (50 мл). Потім одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Потім об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 2,5% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (3,2 г, 58,97%).

MS: маса/заряд 358 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 4,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 4: Етил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)тіофен-2-карбоксилат (34d)



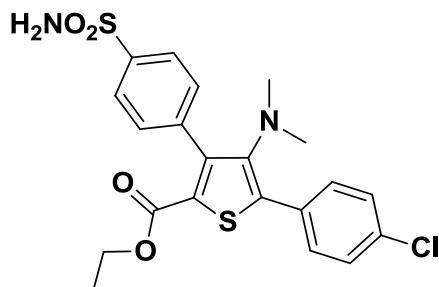
До розчину етил-3,5-дибром-4-(диметиламіно)тіофен-2-карбоксилату (сполука 34c, 3,0 г, 8,40 ммоль) у суміші толуол:етанол (5 мл:30 мл) додавали (4-хлорфеніл)боронову кислоту (1,44 г, 9,24 ммоль) і карбонат калію (2,32 г, 16,80 ммоль) при 25 °С. Газоподібний азот барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,48 г, 0,42 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали при від приблизно 95 до 100 °С протягом 3 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт, потім целітову прокладку промивали етилацетатом (50 мл). Потім одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 12% етилацетату в гексанах у

якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,5 г, 76,56%).

MS: маса/заряд 389 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,47 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,38 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

5 Етап 5: Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (34e)

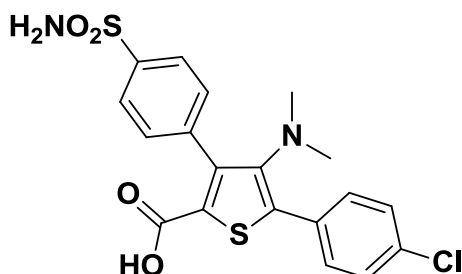


До розчину етил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)тіофен-2-карбоксилату (сполука 34d, 2,20 г, 5,65 ммоль) у суміші толуол:етанол (10 мл:30 мл) додавали (4-сульфамойлфеніл)боронову кислоту (1,25 г, 6,22 ммоль) і карбонат калію (1,56 г, 11,30 ммоль) при 25 °С. Газоподібний азот барботували через реакційну суміш протягом 15 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,32 г, 0,28 ммоль) в азоті і реакційну суміш нагрівали при від приблизно 95 до приблизно 100 °С протягом 16 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Потім целітову прокладку промивали етанолом (2 x 25 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою флеш-хроматографією з використанням 55% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (2,0 г, 76,05%).

MS: маса/заряд 465 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,52-7,55 (m, 4H), 7,44 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,07 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,07 (t, J=7,24 Гц, 3H).

Етап 6: 5-(4-Хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (34 f)

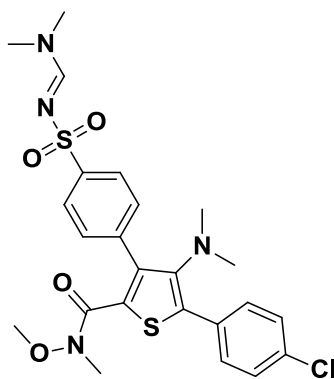


Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 34e, 2,00 г, 4,30 ммоль) суспендували в етанолі (30 мл) і до нього додавали розчин NaOH (0,86 г, 21,5 ммоль) у воді (4 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали при 75 °С при збовтуванні протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли водою (10 мл) і охолоджували з використанням крижаної бані. До охолодженої суміші додавали водяну 10 % HCl з доведенням рН розчину до приблизно 6. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 x 30 мл). Потім об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (1,60 г, 85,1%).

MS: маса/заряд 437 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,97 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,54 (m, 4H), 7,44 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,32 (s, 6H).

Етап 7: 5-(4-Хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)ен)сульфамойлфеніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксамід (34g)

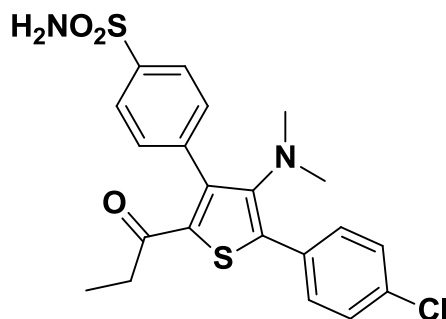


Оксаліл хлорид (0,58 г, 0,39 мл, 4,57 ммоль) крапля за краплею додавали до розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 34f, 1,00 г, 2,28 ммоль) у суміші дихлорметану (30 мл) і DMF (0,33 г, 0,35 мл, 4,57 ммоль) при 0 °С. Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в сухому дихлорметані (30 мл) і охолоджували до 0 °С. Потім до охолодженої реакційної суміші додавали триетиламін (1,38 г, 1,90 мл, 13,68 ммоль) з наступним додаванням N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (0,40 г, 4,57 ммоль) при збовтуванні. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш розбавляли DCM (25 мл) і промивали водою (2 x 25 мл). Потім об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 1,6% метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,8 г, 65,35%).

MS: маса/заряд 535 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (s, 6H).

Етап 8: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-2-пропіонілтіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 34)

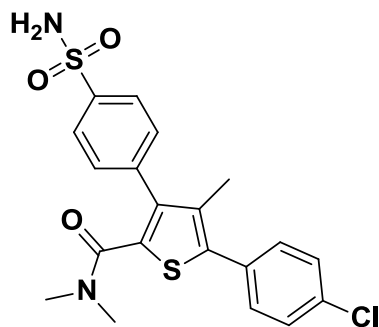


Реактив Грін'єра (етилмагнію бромід, 0,62 г, 4,66 мл 1 М розчину в THF, 4,67 ммоль) крапля за краплею додавали до розчину 5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N-метилтіофен-2-карбоксаміду (сполука 34g, 0,5 г, 0,93 ммоль), що збовтується, у безводному THF (30 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали при від приблизно 70 до 75 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину хлориду амонію (10 мл). Потім одержану суміш екстрагували етилацетатом (2 x 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали колонковою хроматографією на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,27 г, 64,43%). Потім титильну сполуку очищали препаративною HPLC (0,135 г, 32,2%).

MS: маса/заряд 449 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60-7,62 (m, 4H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (bs-обміни з D₂O, 2H), 2,32-2,36 (s, 8H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 9: 5-(4-Хлорфеніл)-N,N,4-триметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксамід (сполука 36)



Диметиламін (0,055 г, 0,61 мл 2М розчину в THF, 1,22 ммоль) додавали крапля за краплею в розчин 5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (сполука 1с, 0,25 г, 0,61 ммоль) у сухому THF (15 мл) в атмосфері азоту при 0 °С. До реакційної суміші додавали НАТУ (0,26 г, 0,67 ммоль) і DIPEA (0,16 г, 0,21 мл, 1,24 ммоль) при 0 °С зі збовтуванням. Потім суміші дозволяли нагрітися до 10 °С і збовтували протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану концентровану масу розбавляли етилацетатом (30 мл) і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (2 x 15 мл) і сольовим розчином (1 x 15 мл). Одержаний органічний шар потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 25% етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,06 г, 22,50%).

MS: маса/заряд 435 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (s, 4H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,11 (s, 3H).

Наступні сполуки одержували відповідно до процедури, описаної вище, але з відповідними змінами реагуючих речовин.

5-(4-Хлорфеніл)-N-метокси-N,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксамід (сполука 37)

MS: маса/заряд 451 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (s, 4H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,43 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

5-(4-Хлорфеніл)-N-(2-гідроксиетил)-4-метил-N-пропіл-3-(4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксамід (сполука 38)

MS: маса/заряд 493 (M+1).

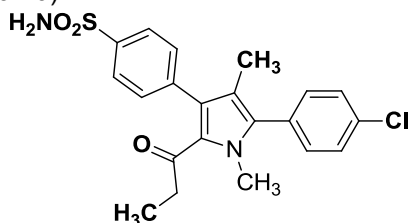
¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,55-7,57 (m, 4H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,71 (bs-обміни з D₂O, 1H), 3,25-3,30 (m, 4H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,27-1,29 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,0 Гц, 3H).

4-(5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-2-(піперидин-1-карбоніл)тіофен-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 39)

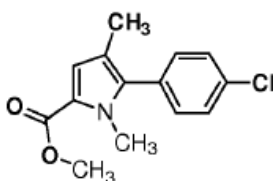
MS: маса/заряд 475 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,89 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56-7,60 (m, 4H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,22-1,27 (m, 6H).

Приклад 10: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамиду (сполука 49)



Етап 1: Метил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (49а)

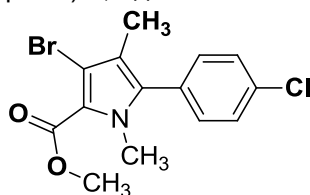


В розчин гідриду натрію (60% суспензія в мінеральному маслі) (0,529 г, 13,22 ммоль), що збовтується, у DMF (5 мл) при 0 °C додавали розчин метил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-пірол-2-карбоксилату (одержаного відповідно до процедури, описаної в J. org. Chem., 2009, 74(2), 903-905, Org. Lett. 2007, 9(25), 5191-5194, 2,20 г, 8,81 ммоль) у DMF (10 мл), після чого наступним
 5 було додавання метиліодиду (1,88 г, 0,83 мл, 13,22 ммоль). Одержану реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш гасили водою (10 мл). Одержану суміш потім екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з
 10 одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 15-20 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,9 г, 81,9 %).

MS: маса/заряд 264 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,55 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

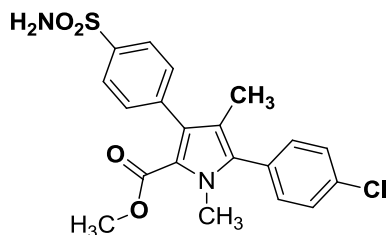
Етап 2: Метил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилат (49β)



Бром (1,69 г, 0,54 мл, 10,54 ммоль) додавали крапля за краплею в розчин метил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилату (сполука 49α, 1,85 г, 7,03 ммоль), що збовтується, в оцтовій кислоті (20 мл) при 10 °C. Одержану реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 15 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. З реакційної суміші при зниженому тиску видаляли оцтову кислоту та одержаний залишок розбавляли в етилацетаті (150 мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) з наступним промиванням сольовим розчином (50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, що промивали сумішшю етилацетату в гексанах (10:90) з одержанням титульної сполуки (2,1 г, 87,5 %).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,43 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Етап 3: Метил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксилат (49γ)



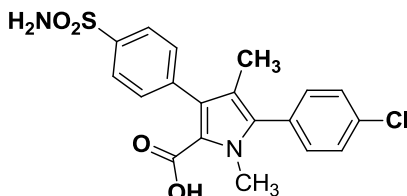
До розчину метил-3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-карбоксилату (сполука 49β, 2,0 г, 5,84 ммоль) у суміші толуол:етанол (15:40 мл) додавали 4-аміносурфамойлбензол боронову кислоту (1,41 г, 7,01 ммоль) і карбонат калію (2,42 г, 17,52 ммоль) при 25 °C у пробірці, що закупорюється, і барботували газоподібний азот через одержану суміш протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,349 г, 0,29 ммоль) в азоті і реакційну суміш нагрівали від приблизно 95 до приблизно 100 °C протягом 15 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °C і фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали етанолом (100 мл) і етилацетатом (50 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 40 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,7 г, 69,6 %).

MS: маса/заряд 419 (M+1).

НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,92 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,86 (bs, обмін з D₂O, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Етап 4: 5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

(49ε)

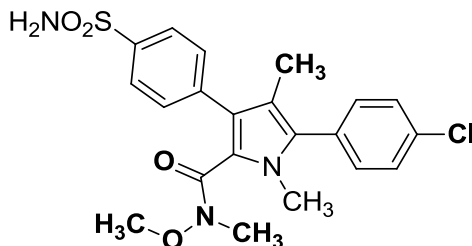


Метил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксилат (сполука 49υ, 1,6 г, 3,82 ммоль) суспендували в етанолі (100 мл) і обробляли розчином NaOH (0,76 г, 19,13 ммоль) у воді (20 мл) при 0 °С. Потім реакційну суміш нагрівали при 80 °С при збовтуванні протягом 15 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш потім обробили розведеною HCl з доведенням рН суміші від 6 до 7. Одержану суміш потім екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар потім сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням титульної сполуки (1,3 г, 84,4 %).

MS: маса/заряд 405 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 11,89 (bs, обміни з D₂O, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31 (bs, обміни з D₂O, 2H), 3,67(s, 3H), 1,77 (s, 3H).

Етап 5: 5-(4-Хлорфеніл)-N-метокси-N, 1,4-триметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід (49ф)

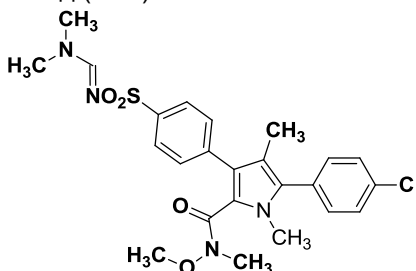


До розчину 5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (сполука 49ε, 0,800 г, 1,98 ммоль), що збовтується, у DMF (15 мл) додавали НОВТ (0,333 г, 2,17 ммоль) при кімнатній температурі з наступним додаванням N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,386 г, 3,96 ммоль). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і в охолоджену суміш додавали EDC (0,570 г, 2,97 ммоль) і триетиламін (0,80 г, 1,10 мл, 7,92 ммоль). Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 15 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок поглинали етилацетатом (100 мл) і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (20 мл) з наступним промиванням сольовим розчином (20 мл). Одержаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,680 г, 76,8 %).

MS: маса/заряд 448 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,83 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (bs, обміни з D₂O, 2H), 3,43(s, 6H), 2,99(s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Етап 6: 5-(4-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)ен)сульфамойл) феніл)-N-метокси-N, 1,4-триметил-1Н-пірол-2-карбоксамід (49ω)



До розчину 5-(4-хлорфеніл)-N-метокси-N, 1,4-триметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-

карбоксаміду (сполука 49ф, 0,650 г, 1,45 ммоль), що збовтується, у етилацетаті (12 мл) послідовно додавали DMF (0,65 мл) і DMF ацеталь (0,207 г, 0,233 мл, 1,74 ммоль) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 15 годин в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Осаджений продукт

5

фільтрували і промивали ефіром (10 мл) з одержанням титульної сполуки (0,600 г, 82,19 %).

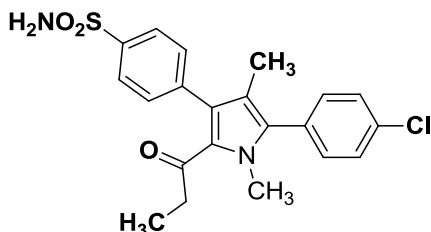
MS: маса/заряд 503 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8,24 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,43(s, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Етап 7: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл) бензолсульфонамід

10

(сполука 49)



Реактив Грін'єра (етилмагнію бромід, 0,531 г, 3,98 мл, 1М розчин у THF, 3,98 ммоль) додавали крапля за краплею в атмосфері азоту до розчину 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метил)сульфамойл)феніл)-N-метокси-N, 1,4-триметил-1Н-пірол-2-карбоксаміду (сполука 49ω, 0,400 г, 0,79 ммоль), що збовтується, у безводному THF (15 мл) при 25 °С і потім реакційну суміш нагрівали від приблизно 70 до приблизно 75 °С протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Після охолодження реакційної суміші до 0 °С, охолоджену реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (10 мл). Утворену суміш екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник з висушеного органічного розчину випаровували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титульної сполуки (0,070 г, 21,08 %).

15

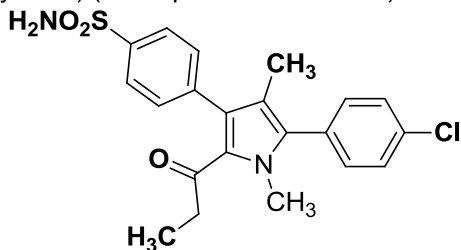
20

MS: маса/заряд 417(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,93 (bs, обміни з D₂O, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H).

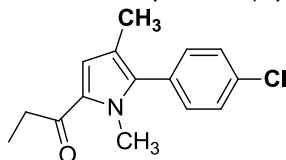
25

Приклад 11: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 49) (альтернативний спосіб)



30

Етап 1: 1-(5-(4-Хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-он (49а)



N, N-Диметилпропіонамід (3,24 г, 3,52 мл, 32,08 ммоль) охолоджували при 0-5 °С і до нього повільно крапля за краплею додавали POCl₃ (4,9 г, 2,9 мл, 32,08 ммоль). Одержану суміш потім збовтували при кімнатній температурі (приблизно 25 °С) протягом 20 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли 1,2-дихлоретаном (60 мл) і охолоджували до 0 °С. До охолодженої реакційної суміші потім крапля за краплею додавали розчин 2-(4-хлорфеніл)-1,3-диметил-1Н-піролу (одержаного відповідно до процедури, приведеної в Tetrahedron Letters 46 (2005) 4539-4542, 6,0 г, 29,17 ммоль) у 1,2-дихлоретані (60 мл). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Одержаній суміші дозволяли остудитися до кімнатної температури і розбавляли водним розчином тригідрату ацетату натрію (21,8 г, 160,4 ммоль у 45 мл води). Одержану суміш додатково нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин, розділяли два шари.

35

40

Водяний шар екстрагували дихлорметаном (3×100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (1×100 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник з реакційної суміші випаровували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Даний неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням

5 4-6 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (6,55 г, 85,8 %).

MS: маса/заряд 262 (M+1).

¹HЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,83(q, J=7,6 Гц, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,6 Гц, 3H).

10 Сполуки, приведені нижче, одержували за допомогою процедури, подібної описаній вище для сполуки "49a", з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов і кількостей реагентів.

54a. 1-(5-(4-Фторфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

MS: маса/заряд 246(M+1).

55a. 1-(5-(4-Метоксифеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

15 MS: маса/заряд 258 (M+1).

56a. 1-(5-(4-Хлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)бутан-1-он

MS: маса/заряд 276 (M+1).

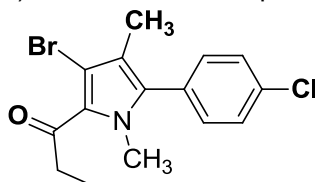
57a. 1-(5-(2,4-Дихлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

MS: маса/заряд 297 (M+1).

20 58a. 1-(5-(2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

MS: маса/заряд 286 (M+1).

Етап 2: 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он (49b)



25 Розчин N-бромсукциніміда (4,42 г, 24,83 ммоль) у THF (62,5 мл) додавали крапля за краплею в розчин 1-(5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 49a, 6,5 г, 24,83 ммоль), що збовтується, у THF (100 мл) при -78 °С. Одержану реакційну суміш потім збовтували при температурі -78 °С протягом 5 годин. Реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до 25 °С протягом додаткових 3-4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою

30 TLC. Розчинник з реакційної суміші випаровували при зниженому тиску та одержаний залишок вмішували в етилацетат (200 мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1×100 мл), після чого наступним було промивання водою (1×100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 10 % етилацетату в

35 гексанах з одержанням титульної сполуки (7,58 г, 90 %).

MS: маса/заряд 342 (M+1).

¹HЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12(q, J=7,2 Гц, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H).

40 Сполуки, приведені нижче, одержували за допомогою процедури, подібної описаній вище для сполуки "49b", з відповідними варіаціями реагуючих речовин, реакційних умов і кількостей реагентів.

54b. 1-(3-бром-5-(4-фторфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

MS: маса/заряд 325 (M+1).

55b. 1-(3-бром-5-(4-метоксифеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

45 MS: маса/заряд 336 (M+1).

56b. 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)бутан-1-он

MS: маса/заряд 356 (M+1).

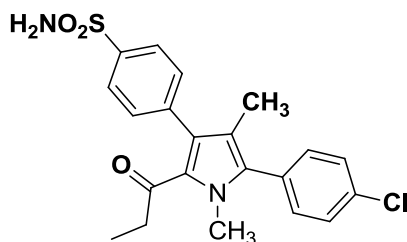
57b. 1-(3-бром-5-(2,4-дихлорфеніл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл)пропан-1-он

MS: маса/заряд 376 (M+1).

50 58b. 1-(3-бром-5-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-1,4-диметил-1H-пірол-2-іл) пропан-1-он

MS: маса/заряд 365 (M+1).

Етап 3: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл) бензолсульфонамід (сполука 49)



До розчину 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 49b, 3,0 г, 8,81 ммоль) у суміші толуол:етанол (15 мл:45 мл) додавали 4-аміносультонілбензолборонову кислоту (1,947 г, 9,69 ммоль) і карбонат калію (2,43 г, 17,61 ммоль) при 25 °С у пробірці, що закупорюється, і барботували через неї газоподібний азот протягом 15 хвилин. До реакційної суміші в атмосфері азоту додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,51 г, 0,44 ммоль) і реакційну суміш нагрівали від приблизно 90 до приблизно 95 °С протягом 18 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали 10 % метанолом у дихлорметані. Одержаний об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 40 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,22 г, 33,2 %).

MS: маса/заряд 417 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,11 (bs, обміни з D₂O, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,17 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,75 (s, 3H), 0,94 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Наступні сполуки одержували відповідно до процедури описаної вище, але з відповідними змінами реагуючих речовин.

4-(5-(4-Фторфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 54)

MS: маса/заряд 401(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,21 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,98 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (s, 3H), 0,94 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(4-Метоксифеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 55)

MS: маса/заряд 413(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,89 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,18 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (s, 3H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(2-бутирил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 56)

MS: маса/заряд 431(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,96 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,13 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,45-1,52 (m, 2H), 0,71 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(2,4-Дихлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 57)

MS: маса/заряд 452(M+1).

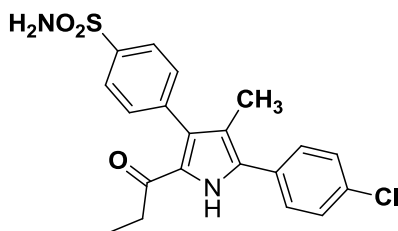
¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 4,93 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,19 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,66 (s, 3H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H).

4-(5-(2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 58)

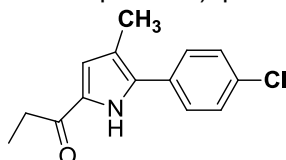
MS: маса/заряд 441(M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,89 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (bs-обміни з D₂O, 2H), 6,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,61 (s, 3H), 2,12 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,71 (s, 3H), 0,83 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 12: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 53)



Етап 1: 1-(5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-он (53a)

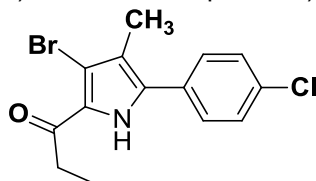


Оксихлорид фосфору (1,496 г, 0,896 мл, 9,76 ммоль) додавали крапля за краплею до попередньо охолодженого (0-5 °C) N, N-диметилпропіонаміду (0,987 г, 1,073 мл, 9,76 ммоль), підтримуючи температуру від приблизно 0 °C до приблизно 5 °C. Потім одержаній реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури (приблизно 25 °C), після чого збовтували при кімнатній температурі (приблизно 25 °C) протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли 1,2-дихлоретаном (17 мл), одержану суміш охолоджували до 0 °C, потім крапля за краплею до неї додавали 2-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-пірол (одержаний відповідно до процедури, приведеної в Tetrahedron Letters 46 (2005) 4539-4542, 1,7 г, 8,87 ммоль) у 1,2-дихлоретані (17 мл). Утворену реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційній суміші дозволяли остудитися до кімнатної температури і потім до неї додавали розчин тригідрата ацетату натрію (6,64 г, 48,8 ммоль) у 14 мл води. Одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Потім розділяли дві фази, утворені в реакційній суміші. Водяний шар екстрагували дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1×50 мл) з наступним промиванням водою (1×50 мл) і потім органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 10 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,82 г, 83 %).

MS: маса/заряд 247 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,75 (bs, обміни з D₂O, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,81(d, J=2,4 Гц, 1H), 2,79 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-он (53b)

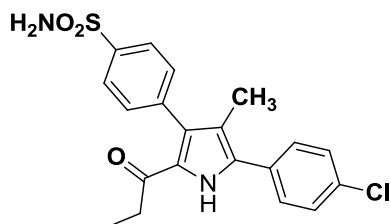


Розчин N-бромсукциніміда (1,25 г, 7,06 ммоль) у THF (20 мл) додавали крапля за краплею в розчин 1-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 53a, 1,75 г, 7,06 ммоль), що збовтується, у THF (40 мл) при приблизно -78 °C. Одержану реакційну суміш збовтували при приблизно -78 °C протягом 5 годин. Потім реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до 25 °C протягом додаткових 3-4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Розчинник випаровували з реакційної суміші при зниженому тиску і до одержаного залишку додавали етил ацетат (200 мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1×50 мл) з наступним промиванням водою (1×50 мл). Об'єднаний органічний шар потім сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 10 % етилацетату в гексанах з одержанням титульної сполуки (1,77 г, 77 %).

MS: маса/заряд 327 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,67 (bs, обмінюваний з D₂O, 1H) 7,43 (m, 4H), 3,05 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 3: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 53)

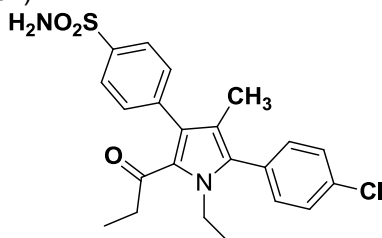


До розчину 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 53b, 1,0 г, 3,06 ммоль) у суміші толуол:етанол (5:15 мл) додавали 4-аміносультонілбензолборонову кислоту (0,67 г, 3,37 ммоль) і карбонат калію (1,26 г, 9,19 ммоль) при температурі приблизно 25 °С у пробірці, що закупорюється, і барботували газоподібний азот через одержану реакційну суміш протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,17 г, 0,153 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали від приблизно 90 °С до 95 °С протягом 18 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали 10 % метанолом у дихлорметані (3×25 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 40 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,082 г, 6,65 %).

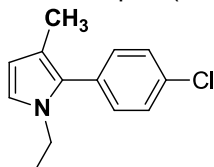
MS: маса/заряд 403 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 11,83 (bs, обміни з D₂O, 1H) 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (bs, обміни з D₂O, 2H), 2,40 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 0,91(t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 13: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-1-етил-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 51)



Етап 1: 2-(4-хлорфеніл)-1-етил-3-метил-1Н-пірол (51a)

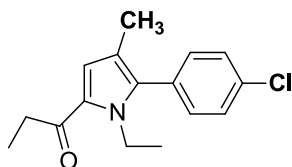


Розчин 2-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піролу (одержаного відповідно до процедури, приведеної в Tetrahedron Letters 46 (2005) 4539-4542, 1,0 г, 5,22 ммоль) у DMF (10 мл) додавали крапля за краплею до суспензії гідриду натрію (0,23 г, 5,74 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі), що збовтується, у 20 мл DMF при 0 °С в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш збовтували при приблизно 0 °С протягом 30 хвилин. Потім до реакційної суміші додавали етилідид (0,89 г, 0,47 мл, 5,74 ммоль), підтримуючи температуру при 0 °С. Потім реакційну суміш збовтували при 25 °С протягом 3 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш повільно гасили холодною водою (30 мл) і одержану суміш потім екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар потім промивали сольовим розчином (1 × 30 мл) і сушили над сульфатом натрію. Висушений органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої маси (0,8 г), що потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 5 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,6 г, 52,3 %).

MS: маса/заряд 220 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,42 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,71 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,10 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,83 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,24 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: 1-(5-(4-Хлорфеніл)-1-етил-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-он (51b)

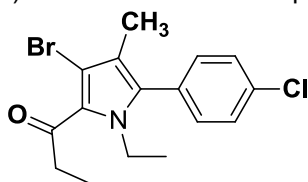


Оксихлорид фосфору (0,47 г, 0,28 мл, 3,00 ммоль) додавали крапля за краплею до попередньо охолодженого (0-5 °С) N, N-диметилпропіонаміду (0,30 г, 0,27 мл, 3,00 ммоль), підтримуючи температуру від приблизно 0 °С до приблизно 5 °С. Потім одержаній реакційній суміші дозволили нагрітися до кімнатної температури (приблизно 25 °С), після чого її збовтували при кімнатній температурі (приблизно 25 °С) протягом 20 хвилин. Потім реакційну суміш розбавляли 1,2-дихлоретаном (15 мл), одержану суміш охолоджували до 0 °С, потім до неї крапля за краплею додавали 2-(4-хлорфеніл)-1-етил-3-метил-1Н-пірол (сполука 51а, 0,6 г, 2,73 ммоль) у 1,2-дихлоретані (15 мл). Утворену реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційній суміші дозволили остудитися до кімнатної температури і потім до неї додавали розчин тригідрата ацетату натрію (1,23 г, 15,0 ммоль) у 14 мл води. Одержану реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Потім розділяли дві фази, утворені в реакційній суміші. Водяний шар екстрагували дихлорметаном (3×30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (1×30 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 10 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,5 г, 66,4 %).

MS: маса/заряд 276 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,85 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,2 Гц, 3H).

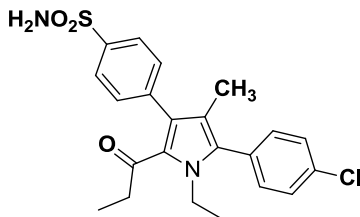
Етап 3: 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1-етил-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-он (51с)



Розчин N-бромсукциніміда (0,35 г, 1,99 ммоль) у THF (10 мл) додавали крапля за краплею в розчин 1-(5-(4-хлорфеніл)-1-етил-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 51b, 0,5 г, 1,81 ммоль), що збовтується, у THF (25 мл) при приблизно -78 °С. Одержану реакційну суміш збовтували при приблизно -78 °С протягом 5 годин. Потім реакційній суміші дозволили повільно нагрітися до 25 °С протягом додаткових 3-4 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Розчинник випаровували з реакційної суміші при зниженому тиску і до одержаного залишку додавали етилацетат (50 мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1×30 мл) з наступним промиванням водою (1×30 мл). Об'єднаний органічний шар потім сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з 10 % етилацетатом у гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,5 г, 78,0 %).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,45 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,20 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,12 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 4: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-1-етил-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 51)



До розчину 1-(3-бром-5-(4-хлорфеніл)-1-етил-4-метил-1Н-пірол-2-іл)пропан-1-она (сполука 51с, 0,5 г, 1,41 ммоль) у суміші толуол:етанол (3:12 мл) додавали 4-аміносультонілбензолборонову кислоту (0,34 г, 1,69 ммоль) і карбонат калію (0,48 г, 3,52 ммоль) при температурі приблизно 25 °С у пробірці, що закупорюється, і барботували газоподібний азот через реакційну суміш протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім

додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,16 г, 0,14 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали від приблизно 90 °С до 95 °С протягом 18 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали 10 % метанолом у дихлорметані (2 × 20 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 30-35 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,2 г, 32,9 %).

MS: маса/заряд 431 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,02 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47-7,49 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,94 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,21 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,18 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,16 (t, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (t, J=7,2 Гц, 3H).

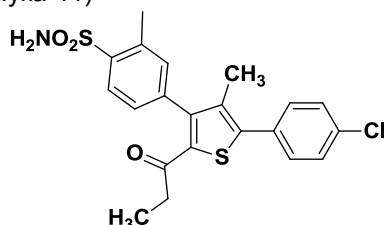
Аналогічно, шляхом практичного застосування вищевикладеної процедури з відповідними змінами реагуючих речовин, одержували наступну сполуку

4-(5-(4-Хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-4-метил-2-пропіоніл-1H-пірол-3-іл)бензолсульфонамід (сполука 52)

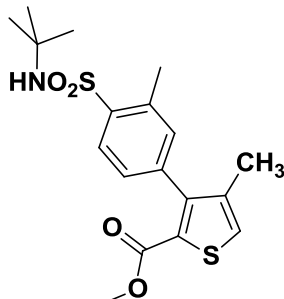
MS: маса/заряд 457(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,97 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,14 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,20 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,72 (s, 3H), 0,96 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,86-0,87 (m, 1H), 0,31-0,34 (m, 2H), -0,08- -0,04 (m, 2H).

Приклад 14: Одержання 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-2-метилбензолсульфонамиду (сполука 41)



Етап 1: Метил-3-(4-(N-(трет-бутил)сульфамойл)-3-метилфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат (41a)

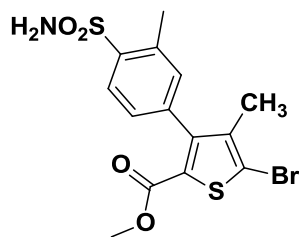


4-бром-N-(трет-бутил)-2-метилбензолсульфонамід (одержаний відповідно до процедури, описаної в літературі Tetrahedron, 2006, 62, 7902-7910, 1,43 г, 4,68 ммоль) і фосфат калію (2,25 г, 10,63 ммоль) додавали до суспензії метил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилату (одержаний відповідно до процедури, описаної в літературі J. Org. Chem., 2010, 75, 3855-3858, 1,2 г, 4,25 ммоль), що збовтується, у суміші 20 мл THF і 4 мл води в пробірці в атмосфері азоту при кімнатній температурі (25 °С). Продування азотом продовжували для даної суспензії протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (25 °С). Трифенілфосфін (0,056 г, 0,21 ммоль) і ацетат паладію (II) (0,02 г, 0,08 ммоль) потім додавали до неї при 25 °С і пробірку закупорювали пробкою. Реакційну суміш збовтували при 70 °С протягом 20 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш потім фільтрували і промивали етилацетатом (2 × 30 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 40 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,7 г, 43,10 %).

MS: маса/заряд 382 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 4,52 (bs-обміни з D₂O, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

Етап 2: Метил-5-бром-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (41b)

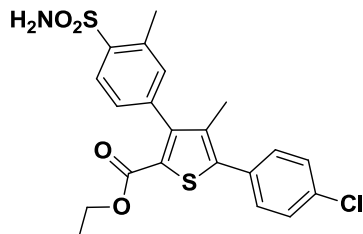


Бром (0,35 г, 0,11 ммоль) додавали крапля за краплею до суспензії метил-3-(4-(N-(трет-бутил)сульфамойл)-3-метилфеніл)-4-метилтіофен-2-карбоксилату (41а, 0,70 г, 1,83 ммоль), що збовтується, у DCM (15 мл) при 0 °С. Потім реакційну суміш збовтували при 25 °С протягом 3 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували. До залишку додавали DCM (50 мл). Одержану суміш промивали водою (2 × 20 мл), сольовим розчином (1 × 20 мл) і сушили над сульфатом натрію. Висушений органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (0,7 г), що потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 40 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,63 г, 85,13 %).

MS: маса/заряд 405 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 4,91 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Етап 3: Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (41с)

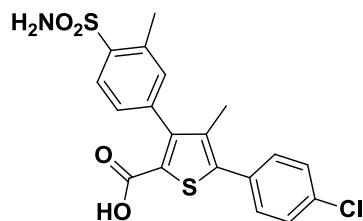


(4-хлорфеніл)боронову кислоту [0,29 г, 1,85 ммоль] і карбонат калію (0,43 г, 3,09 ммоль) додавали до розчину метил 5-бром-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилату (41b, 0,62 г, 1,54 ммоль) у суміші 5 мл толуолу і 20 мл етанолу при 25 °С. Через реакційну суміш барботували газоподібний азот протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,09 г, 0,08 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали при температурі від приблизно 95 °С до 100 °С протягом 3 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт. Целітову прокладку промивали етилацетатом (20 мл). Об'єднаний фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 30 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,53 г, 76,8 %).

MS: маса/заряд 450 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,21-7,24 (m, 2H), 4,88 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,17 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,19 (t, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 4: 5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбонова кислота (41d)



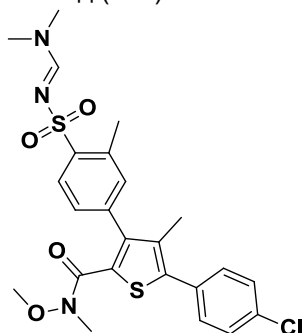
Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамойлфеніл)тіофен-2-карбоксилат (41с, 0,6 г, 1,33 ммоль) суспендували в етанолі (20 мл) і додавали до нього розчин гідроксиду натрію (0,1 г, 2,66 ммоль) у воді (2 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали до 75 °С при збовтуванні протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок потім розбавляли водою (5 мл) і суміш охолоджували з використанням крижаної бані. До охолодженої суміші додавали 10 %

водяну HCl з доведенням рН суміші від приблизно 5 до 6. Потім суміш екстрагували етилацетатом (2 × 35 мл). Об'єднаний органічний шар потім сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням титильної сполуки (0,53 г, 94 %).

5 MS: маса/заряд 422 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 12,52 (bs-обміни з D₂O, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,54-7,58 (m, 4H), 7,46 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Етап 5: 5-(4-Хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)-3-метилфеніл)-N-метокси-N, 4-диметилтіофен-2-карбоксамід (41e)



10

Оксалілхлорид (0,47 г, 0,32 мл, 3,7 ммоль) крапля за краплею додавали в розчин 5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(3-метил-4-сульфамоїлфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (41d, 0,52 г, 1,23 ммоль) у суміші дихлорметану (20 мл) і DMF (0,18 г, 0,19 мл, 2,46 ммоль) при 0 °С. Потім суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури і збовтували протягом 1,5 години в атмосфері азоту. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок потім розчиняли в сухому дихлорметані (20 мл) і охолоджували до 0 °С. До одержаного охолодженого розчину потім додавали триетиламін (0,74 г, 1,03 мл, 7,39 ммоль), після чого наступним було додавання N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлориду (0,24 г, 2,46 ммоль) при збовтуванні. Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш розбавляли DCM (20 мл) і одержану суміш промивали водою (2 × 10 мл). Одержаний органічний шар потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 0,8 % метанолу в DCM у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,34 г, 53 %).

15

20

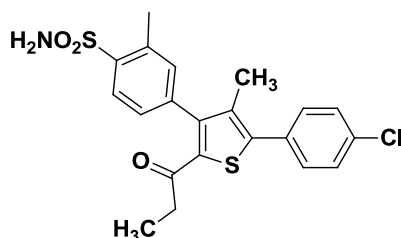
25

MS: маса/заряд 520 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,43-7,44 (m, 4H), 7,15-7,19 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

30

Етап 6: 4-(5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтіофен-3-іл)-2-метилбензолсульфонамід (сполука 41)



35

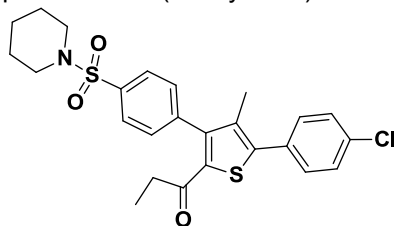
Реактив Гріньяра (етилмагнію бромід, 0,42 г, 3,17 мл 1М розчину в THF, 3,17 ммоль) додавали крапля за краплею до розчину 5-(4-хлорфеніл)-3-(4-(N-((диметиламіно)метилен)сульфамоїл)-3-метилфеніл)-N-метокси-N, 4-диметилтіофен-2-карбоксаміду (41e, 0,33 г, 0,63 ммоль), що збовтується, у безводному THF (20 мл) при 25 °С. Потім реакційну суміш нагрівали від приблизно 70 °С до 75 °С протягом 1 години. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Охолоджену реакційну суміш гасило шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (10 мл) і потім суміш екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випаровували з висушеного органічного шару при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням титильної сполуки (0,05 г, 18,1 %).

40

MS: маса/заряд 434 (M+1).

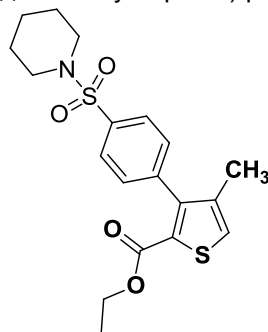
¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,59 (m, 4H), 7,51 (bs-обміни з D₂O, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,32 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 15: Одержання 1-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-іл)пропан-1-она (сполука 48)



5

Етап 1: Етил-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (48a)

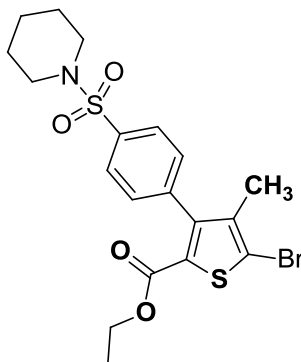


(4-(Піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)боронову кислоту (одержану відповідно до процедури, описаної в US20060258670, 4,41 г, 16,38 ммоль) і карбонат калію (5,15 г, 37,2 ммоль) додавали до суспензії метил-3-бром-4-метилтіофен-2-карбоксилату (7a, 3,5 г, 14,89 ммоль), що збовтується, у суміші 100 мл етанолу і 30 мл толуолу в пробірці в атмосфері азоту при кімнатній температурі (25 °C). Дану суспензію продували азотом протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (25 °C). У реакційну суміш потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,86 г, 0,74 ммоль) при температурі приблизно 25 °C і пробірку закупорювали пробкою. Потім реакційну суміш збовтували при 105 °C протягом 15 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш фільтрували і промивали етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 45 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (3,5 г, 62,0 %).

MS: маса/заряд 394 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,06 (q, J=6,8 Гц, 2H), 2,93 (t, J=4,2 Гц, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,54-1,59 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,01 (t, J=6,8 Гц, 3H).

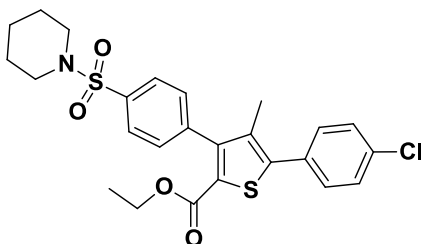
Етап 2: Етил-5-бром-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-карбоксилат (48b)



Одержували за допомогою наступного способу, представленого в прикладі 3 на етапі 3, з використанням 48a як вихідного матеріалу.

MS: маса/заряд 473 (M+1).

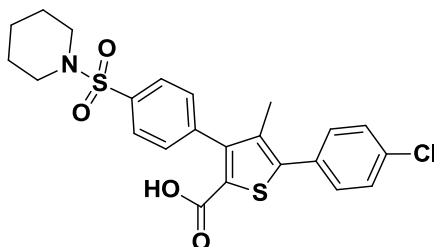
Етап 3: Етил 5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл) тіофен-2-карбоксилат (48c)



Одержували за допомогою наступного способу, представленого в прикладі 3 на етапі 4, з використанням 48b і (4-хлорфеніл)боронової кислоти як реагуючих речовин.

MS: маса/заряд 504 (M+1).

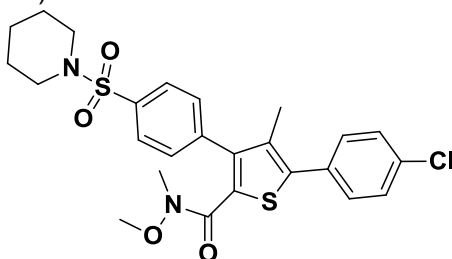
5 Етап 4: 5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-карбонова кислота (48d)



Одержували за допомогою наступного способу, представленого в прикладі 3 на етапі 5, з використанням 48с як вихідного матеріалу.

10 MS: маса/заряд 476 (M+1).

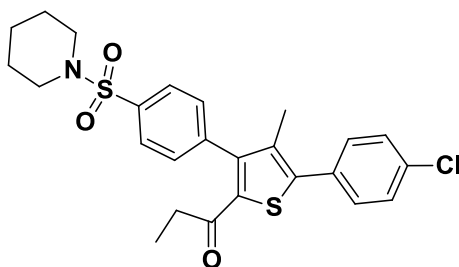
Етап-3: 5-(4-Хлорфеніл)-N-метокси-N, 4-диметил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-карбоксамід (48e)



Одержували за допомогою наступного способу, представленого в прикладі 3 на етапі 6, з використанням 48d як вихідного матеріалу.

15 MS: маса/заряд 519 (M+1).

Етап-4: 1-(5-(4-Хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тіофен-2-іл)пропан-1-он (сполука 48)

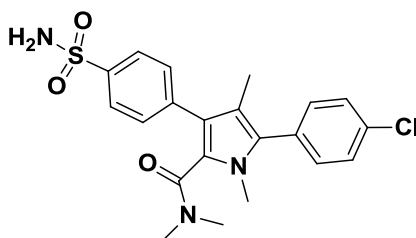


Одержували за допомогою наступного способу, представленого в прикладі 3 на етапі 7 з використанням 48e як вихідного матеріалу.

MS: маса/заряд 488 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (m, 4H), 2,94 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,52-1,55 (m, 4H), 1,36-1,38 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 16: Одержання 5-(4-хлорфеніл)-N, N,1,4-тетраметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксаміду (сполука 50)

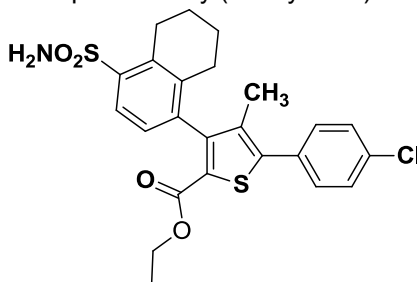


До розчину 5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1H-пірол-2-карбонової кислоти (49€ 1,00 г, 2,47 ммоль), що збовтується, у DMF (15 мл) додавали НОВТ (0,41 г, 2,72 ммоль) при кімнатній температурі, після чого наступним було додавання диметиламіну гідрохлориду (0,40 г, 4,94 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і до охолодженої реакційної суміші потім додавали EDC (0,71 г, 3,70 ммоль) і триетиламін (1,00 г, 1,37 мл, 9,88 ммоль). Потім реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 16 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До одержаного залишку додавали етилацетат (100 мл). Одержану суміш потім промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (20 мл) з наступним промиванням сольовим розчином (20 мл). Одержаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Висушений органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 90 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,94 г, 88,1 %).

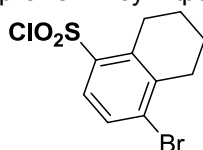
MS: маса/заряд 432 (M+1).

¹НЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 7,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

Приклад 17: Одержання етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)тіофен-2-карбоксилату (сполука 59)



Етап 1: 4-бром-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-сульфоніл хлорид (59a)

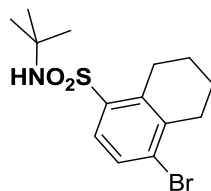


Хлорсульфонову кислоту (13,80 г, 7,93 мл, 118,00 ммоль) додавали крапля за краплею в розчин 5-бром-1,2,3,4-тетрагідронафталена (одержаний відповідно до процедури, описаної в літературі WO2004/792, 10,0 г, 47,4 ммоль), що збовтується, у 50 мл хлороформу при 0 °С. Потім реакційній суміші дозволяли нагрітися до приблизно 25 °С і збовтували при тій же температурі протягом 45 хвилин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом (50 мл) і одержану суміш екстрагували хлороформом (2 × 150 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням титильної сполуки (12,0 г, 81,6 %), що брали як таке без додаткової обробки для наступного етапу.

MS: маса/заряд 310(M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,72-7,81 (m, 4H), 1,83-1,89 (m, 4H).

Етап 2: 4-бром-N-(трет-бутил)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-сульфонамід (59b)

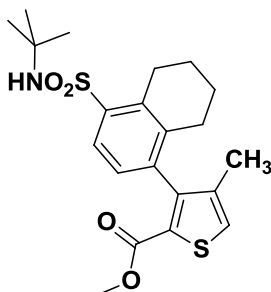


Трет-бутиламін (8,5 г, 12,32 мл, 116,0 ммоль) додавали крапля за краплею до суспензії 4-бром-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-сульфонілхлориду (59а, 12,0 г, 38,8 ммоль), що збовтується, у 150 мл тетрагідрофурана при 0 °С. Потім реакційну суміш збовтували при температурі
 5 приблизно 25 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. До реакційної суміші додавали воду (100 мл) і одержану суміш екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл). Об'єднаний органічний шар потім сушили над сульфатом натрію і висушений органічний шар концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням
 10 15 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (2,34 г, 17,4 %).

MS: маса/заряд 347 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,53 (bs-обміни з D₂O, 1H), 2,76-7,83 (m, 4H), 1,80-1,85 (m, 4H), 1,22 (s, 9H).

Етап 3: Метил-3-(4-(N-(трет-бутил)сульфамойл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)-4-метилтіофен-2-карбоксилат (59с)

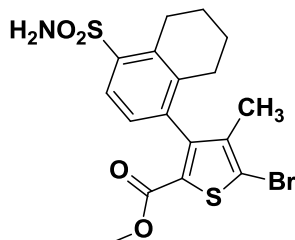


4-бром-N-(трет-бутил)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-сульфонамід (59b, 1.35 г, 3.90 ммоль) і фосфат калію (0,75 г, 3,54 ммоль) додавали до суспензії метил-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилату (одержаного відповідно до процедури, описаної в літературі J. Org. Chem., 2010, 75, 3855-3858, 1,0 г, 3,54 ммоль), що збовтується, у суміші 20
 20 мл THF і 4 мл води в пробірці в атмосфері азоту при кімнатній температурі (приблизно 25 °С). Дану суспензію продували газоподібним азотом протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (приблизно 25 °С). До реакційної суміші потім додавали трифенілфосфін (0,028 г, 0,10 ммоль) і ацетат паладію (II) (0,016 г, 0,07 ммоль) при 25 °С і пробірку закупорювали пробкою. Потім реакційну суміш збовтували при приблизно 75 °С протягом 20 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш фільтрували та одержану підкладку промивали етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднаний фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 30 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титильної сполуки (0,11 г, 7,7 %).
 25
 30

MS: маса/заряд 422 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,43 (bs-обміни з D₂O, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,23 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,21-2,43 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 4H), 1,27 (s, 9H).

Етап 4: Метил-5-бром-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (59d)



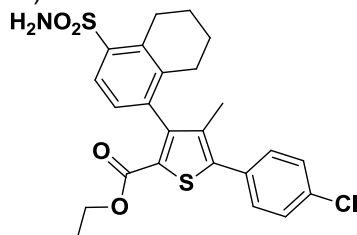
Бром (0,045 г, 0,015 мл, 0,28 ммоль) додавали крапля за краплею до суспензії метил-3-(4-(N-(трет-бутил)сульфамойл)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)-4-метилтіофен-2-карбоксилату

(59с, 0,10 г, 0,24 ммоль), що збовтується, у 15 мл дихлорметану при температурі приблизно 0 °С. Потім реакційну суміш збовтували при приблизно 25 °С протягом 2 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш концентрували. До одержаного залишку додавали 20 мл дихлорметану. Утворену суміш промивали водою (2 × 10 мл), сольовим розчином (1 × 10 мл) і одержаний органічний шар сушили над сульфатом натрію. Висушений органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 20 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,08 г, 67,4 %).

MS: маса/заряд 445 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,43 (bs-обміни з D₂O, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 2H), 2,24-2,46 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 7H).

Етап 5: Етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-1-іл)тіофен-2-карбоксилат (сполука 59)

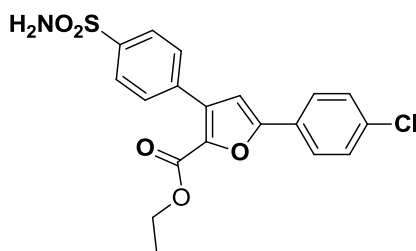


(4-Хлорфеніл)боронову кислоту [0,027 г, 0,17 ммоль] і карбонат калію (0,043 г, 0,31 ммоль) додавали до розчину метил-5-бром-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафтаден-1-іл)тіофен-2-карбоксилату (59d, 0,07 г, 0,16 ммоль) у суміші 1 мл толуолу і 4 мл етанолу при 25 °С. Барботували газоподібний азот через реакційну суміш протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,009 г, 0,008 ммоль) в атмосфері азоту і реакційну суміш нагрівали при температурі від приблизно 95 °С до приблизно 100 °С протягом 3 годин при збовтуванні. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °С і фільтрували через целіт, целітову прокладку промивали 10 мл етилацетата. Одержаний об'єднаний фільтрат потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 30 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,027 г, 35,0 %).

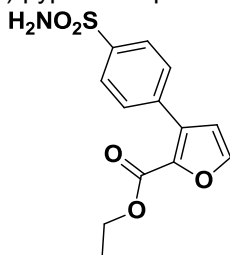
MS: маса/заряд 490 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,31 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 7H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 18: Одержання етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилату (сполука 60)



Етап 1: Етил-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилат (60a)



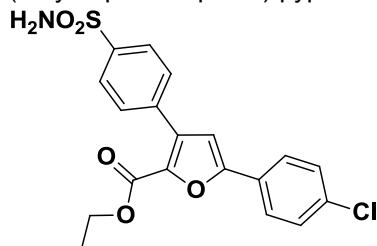
(4-Сульфамойлфеніл)боронову кислоту (1,76 г, 8,77 ммоль) і карбонат калію (2,52 г, 18,26 ммоль) додавали до суспензії етил-3-бромфуран-2-карбоксилату (одержаного відповідно до процедури, описаної в літературі EP1489077A1, 2004, 1,6 г, 7,30 ммоль), що збовтується, у суміші 80 мл етанолу і 20 мл толуолу (80 мл:20 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі

(25 °C) у пробірці. Суспензію продували газоподібним азотом протягом 15 хвилин при кімнатній температурі (приблизно 25 °C). До реакційної суміші потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,422 г, 0,365 ммоль) при 25 °C і пробірку закупорювали пробкою. Потім реакційну суміш збовтували при 100 °C протягом 18 годин. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Реакційну суміш потім фільтрували і промивали етилацетатом (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту у вигляді напівтвердої речовини (11,2 г), що потім очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (100-200 меш) з використанням 50 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (1,2 г, 55,60 %).

MS: маса/заряд 296 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,99 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J=2,0 Гц 1H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,85(bs-обміни з D₂O, 2H), 4,35 (q, J=7,2 Гц 2H), 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Етап 2: Етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилат (сполука 60)



1-бром-4-хлорбензол (0,214 г, 1,11 ммоль) і ацетат калію (0,199 г, 2,03 ммоль) додавали до розчину етил-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилату (60a, 0,3 г, 1,01 ммоль) у диметилацетаміді (5 мл) при 25 °C у пробірці. Через реакційну суміш барботували газоподібний азот протягом 15 хвилин. До реакційної суміші потім додавали ацетат паладію (II) (0,023 г, 0,102 ммоль) в атмосфері азоту і пробірку закупорювали пробкою. Потім реакційну суміш нагрівали при 150 °C протягом 20 годин зі збовтуванням. За ходом реакції спостерігали за допомогою TLC. Потім реакційну суміш охолоджували до 25 °C і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в етилацетаті (30 мл). Одержаний розчин потім промивали водою (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії з використанням 50 % етилацетату в гексанах у якості елюенту з одержанням титульної сполуки (0,040 г, 9,70 %).

MS: маса/заряд 406 (M+1).

¹НЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,75-7,77 (m, 4H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,2 (bs-обміни з D₂O, 2H), 4,35 (q, J=7,2 Гц 2H), 1,34 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 19: Фармакологічний скринінг

Сполуки досліджували в клітинному кінетичному аналізі в реальному масштабі часу на людських клітинах IMR-32 із властивою експресією α7nACh. Підвищення рівнів внутрішньоклітинного Ca²⁺ вимірювали на пристрої зчитування планшетів для візуалізації флуоресценції (FLIPR). Розчини досліджуваної сполуки та агоніста готували в буфері для аналізу (HBSS, р 7,4, 20 mM HEPES і 10 mM CaCl₂). Коротко, клітини висаджували на покриті полі-D-лізином 96-лункові мікропланшети з чорними стінками і прозорим дном із густиною 80000-100000 клітин/лунка і інкубували при 37 °C/5 % CO₂ протягом 40-48 годин перед експериментом. Для оцінки опосередкованої сполукою потенціації реакції на агоніст ростове середовище видаляли з лунок і 200 мкл барвника, що зв'язується з кальцієм, 4 для FLIPR (Molecular Devices), ресуспендованого в буфері для аналізу, і додавали в лунки. Після завантаження барвника мікропланшети інкубували протягом 30 хвилин при 37 °C і 30 хвилин при кімнатній температурі і потім безпосередньо переносили в FLIPR. Фонову флуоресценцію відстежували протягом перших 10-30 секунд із наступним додаванням 25 мкл розчину досліджуваної сполуки і наступним відстеженням змін флуоресценції протягом до 10 хвилин. Наступним було додавання 25 мкл розчину агоніста (PNU-282987, 10 мкМ) і вимірювання флуоресценції протягом 4 хвилин (Faghih R. et al. 2009, J. Med. Chem., 52, 3377 – 84).

Кратність індукованого сполукою підвищення реакції на агоніст (кратність підвищення активності ПАМ) обчислювали шляхом розподілу максимального ефекту (максимальне-мінімальне значення флуоресценції), одержаного з досліджуваною сполукою в присутності агоніста, з ефектом агоніста самого по собі. EC₅₀ сполуки розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism, версія 5.0, при нанесенні на графік концентрацій сполуки щодо кратності підвищення активності ПАМ.

Кратність підвищення активності при концентрації 1 мкМ: сполуки, з якими активність

підвищується менше ніж у 5 разів, об'єднані в групу А, сполуки, з якими активність підвищується в 5,1-15 разів, об'єднані в групу В, і сполуки, з якими активність підвищується більш ніж у 15 разів, об'єднані в групу С.

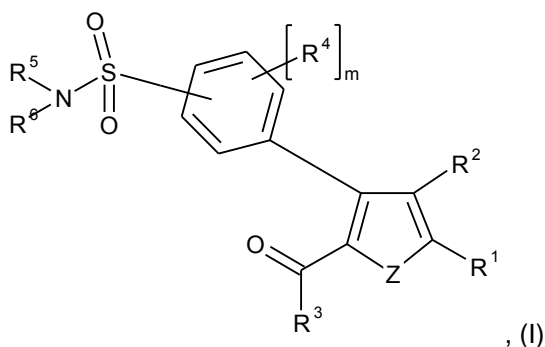
Наступна таблиця 1 приводить кратність підвищення активності зі сполуками згідно із даним винаходом.

Таблиця 1

№ п/п	Кратність підвищення активації при концентрації 1 мкМ (група)	Сполука №
1	A	2, 3, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 48, 50, 52, 53, 54, 57, 58
2	B	4, 5, 8, 9, 18, 19, 30, 40, 51, 55, 56
3	C	1, 6, 7, 10, 12, 16, 44, 49,

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10 1. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі



де, у сполуці формули I,

Z вибраний із групи, що включає -S-, -O- і -N(R^a)-;

15 R^a вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

20 R¹ вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл та необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

25 R² вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, галоген, C₁-C₆пергалогеналкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, ціано, нітро, (R⁷)(R⁸)N-, R^{7a}C(=O)N(R⁷)-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7a}OC(=O)NR⁹-, R^{7a}SO₂N(R⁸)-, R^{7a}A¹- та R^{7a}C(=O)-;

30 R³ вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, де кожен із зазначених необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклілу необов'язково анельований або необов'язково з'єднаний містковим зв'язком, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)N(OR⁸)- та R^{7a}A¹-;

35 [R⁴]_m являє собою повторені "m" раз групи 'R⁴', причому кожен R⁴ незалежно вибраний із групи, що включає галоген, ціано, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, R^{7a}C(=O)-, R^{7a}SO₂-, R^{7a}A¹-, (R^{7a})C(=O)N(R⁹)-, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-; де m=0-3; або дві групи R⁴ і атоми вуглецю, до яких вони приєднані, разом утворюють необов'язково заміщену 5-6-членну циклічну систему, що

- необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані з групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;
- R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, $R^{7a}C(=O)-$, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл,
- 5 необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S; або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох
- 10 гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-; де R^7 , R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3
- 15 гетероатоми, вибрані з N, O та S; A^1 вибраний із групи, що включає O і S; R^{7a} вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- 20 де
- 25 необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 30 необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл являє собою C_2 - C_6 алкенільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 35 необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл являє собою C_2 - C_6 алкінільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 40 необов'язково заміщений гетероалкіл являє собою гетероалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, і циклоалкіл;
- 45 необов'язково заміщений циклоалкіл являє собою циклоалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 50 необов'язково заміщений арил являє собою (i) арильну групу, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл-O-, C_2 - C_6 алкеніл-O-, C_2 - C_6 алкініл-O-, C_1 - C_6 пергалогеналкіл-O-, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл-N(H)-, H_2N- , C_1 - C_6 алкіл-SO₂-, C_1 - C_6 пергалогеналкіл-SO₂-, C_1 - C_6 алкіл-C(=O)N(C_1 - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл-C(=O)N(H)-, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл)C(=O)-, C_1 - C_6 алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл)SO₂-, C_1 - C_6 алкіл-N(H)SO₂-, H_2NSO_2- , 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-
- 60 2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де зазначений 3-6-членний гетероцикл

необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 - C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)-$, або (ii) зазначене заміщене або незаміщене арильне кільце, необов'язково злисте з циклоалкановим кільцем або 3-6-членним гетероциклічним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з S, O, N, через зв'язок, де зазначене циклоалканове кільце або 3-6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене оксо, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 - C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)-$;

необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою (i) 4-10-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену на кільцевих вуглецах 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ і $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)-$; (ii) 4-10-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщену на кільцевому азоті(ax) одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)-$ і арил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_1 - C_6 алкінілу, ціано або нітро;

необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою 5-10-членну гетероарильну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл- $O-$, C_2 - C_6 алкеніл- $O-$, C_2 - C_6 алкініл- $O-$, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- $O-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)-$, H_2N- , C_1 - C_6 алкіл- SO_2- , C_1 - C_6 пергалогеналкіл- SO_2- , C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(C_1-C_6\text{алкіл})-$, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(H)-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})C(=O)-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)C(=O)-$, $H_2NC(=O)-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})SO_2-$, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)SO_2-$, H_2NSO_2- і 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де 3-6-членний гетероцикл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)-$;

необов'язково заміщена 5-6-членна циклічна система являє собою 5-6-членну циклічну систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)-$;

3-10-членна необов'язково заміщена насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система являє собою 3-10-членну насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)-$;

де R^{10} вибраний з водню, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, арилу, 5-10-членного гетероарилу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкілу або 4-10-членного гетероциклілу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

і R^{10a} вибраний із групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл або 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S.

2. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за п. 1, де R^2 вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений алкіл і $(R^7)(R^8)N-$.

3. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за п. 1 або п. 2, де R^2 вибраний із групи, що включає водень, метил, диметиламіно і диметиламінометил.

4. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-3, де R^3 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, R^7A^1- , $(R^7)(R^8)N-$ та $(R^7)N(OR^8)-$.

5. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 вибраний із групи, що включає метил, етил, н-пропіл, метокси, етокси, диметиламіно, N-метокси-N-метиламіно, N-(2-гідроксіетил)-N-пропіламіно і піперидиніл.
6. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-5, де R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, або і R^5 , і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-.
7. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-6, де R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, метил, або і R^5 , і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове кільце.
8. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-7, де m дорівнює 0, 1 або 2, і R^4 вибраний або вибрані з необов'язково заміщеної C_1 - C_6 алкільної групи або груп, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену 5-6-членну циклічну систему, що необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані із групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-.
9. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-8, де m дорівнює 0, 1 або 2, і R^4 вибраний або вибрані з метальної групи або груп, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють шестичленний карбоцикл.
10. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-9, де R^a вибраний з водню і необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу.
11. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-10, де R^a вибраний із групи, що включає водень, метил, етил і циклопропілметил.
12. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-11, де R^2 вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл і $(R^7)(R^8)N$ -; R^3 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, R^7A^1 -, $(R^7)(R^8)N$ - і $(R^7)N(OR^8)$ -; R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, або і R^5 , і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-; m дорівнює 0, 1 або 2, і R^4 вибраний або вибрані з необов'язково заміщеної C_1 - C_6 алкільної групи або груп, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену 5-6-членну циклічну систему, що необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані із групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-; і R^a вибраний із групи, що включає водень і необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл.
13. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-12, де R^1 вибраний із групи, що включає піридил, фураніл, індоліл, N-метилізоіндоліл, бензофураніл, піперазиніл, 4-(4-фторфеніл)піперазиніл, морфолініл, індолініл, 2-оксоіндолініл, 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, бензопіраніл і феніл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, вибраними з групи, що включає галоген, циклопропіл, трифторметил, метокси, етокси, трифторметокси, метил, етил, диметиламіно, монометиламіно, трет-бутил і 4-метилпіперазиніл; R^2 вибраний із групи, що включає водень, метил, диметиламіно і диметиламінометил; R^3 вибраний з групи, що включає метил, етил, н-пропіл, метокси, етокси, диметиламіно, N-метокси-N-метиламіно, N-(2-гідроксіетил)-N-пропіламіно і піперидиніл; R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, метил, або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидинове кільце; m дорівнює 0, 1 або 2, і R^4 вибраний з метильних груп, або два R^4 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють шестичленний карбоцикл; і R^a вибраний із групи, що включає водень, метил, етил і циклопропілметил.
14. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-13, де R^1 вибраний із групи, що включає 4-хлорфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-циклопропілфеніл, 4-трифторметилфеніл, 4-метоксифеніл, 4-етоксифеніл, 3-етоксифеніл, 4-толіл, 4-трет-бутилфеніл, 4-диметиламінофеніл, 3-фторфеніл, феніл, 4-етилфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2,4-дифторфеніл, 3-хлор-4-фторфеніл, 3-хлор-4-метоксифеніл, піперазин-1-іл, 4-(фторфеніл)піперазиніл, морфоліно, піридин-4-іл,

піридин-3-іл, фуран-3-іл, 1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, бензофуран-5-іл, індолін-5-іл, 4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл і 2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл.

15. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-14, де Z являє собою S.

5 16. Сполука формули I, її таутомерні форми, її стереоізомери або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп. 1-15, де сполука вибрана з групи, що включає:

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(2-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

10 4-(5-(4-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-циклопропілфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметил)феніл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

15 4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-(трифторметокси)феніл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(4-толіл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-(трет-бутил)феніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-((5-(4-диметиламіно)феніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

20 4-(4-метил-5-феніл-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3-етоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-етилфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3,4-дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

25 4-(5-(2,4-дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3-хлор-4-фторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(3-хлор-4-метоксифеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-5-(піперазин-1-іл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

30 4-(4-метил-5-морфоліно-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-4-іл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-2-пропіоніл-5-(піридин-3-іл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(фуран-3-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(1Н-індол-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

35 4-(4-метил-5-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(бензофуран-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(індолін-5-іл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(4-метил-5-(4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

40 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-(диметиламіно)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-((диметиламіно)метил)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

5-(4-хлорфеніл)-N,N,4-триметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксамід;

5-(4-хлорфеніл)-N-метокси-N,4-диметил-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксамід;

5-(4-хлорфеніл)-N-(2-гідроксіетил)-4-метил-N-пропіл-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-

45 карбоксамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-(піперидин-1-карбоніл)тїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(2-ацетил-5-(4-хлорфеніл)-4-метилтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-2-метилбензолсульфонамід;

метил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксилат;

50 етил-4-метил-5-(2-оксоіндолін-5-іл)-3-(4-сульфамойлфеніл)тїофен-2-карбоксилат;

4-(4-метил-5-(4-метиламінофеніл)-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)-N-метилбензолсульфонамід;

4-(5-(3,4-дифторфеніл)-4-метил-2-пропіонілтїофен-3-іл)бензолсульфонамід;

55 1-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл)тїофен-2-іл)пропан-1-он;

4-(5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;

5-(4-хлорфеніл)-N,N,1,4-тетраметил-3-(4-сульфамойлфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-1-етил-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-хлорфеніл)-1-(циклопропілметил)-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;

60 4-(5-(4-хлорфеніл)-4-метил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;

4-(5-(4-фторфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;
 4-(5-(4-метоксифеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;
 4-(2-бутирил-5-(4-хлорфеніл)-1,4-диметил-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;
 4-(5-(2,4-дихлорфеніл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;
 5 4-(5-(2,3-дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-1,4-диметил-2-пропіоніл-1Н-пірол-3-іл)бензолсульфонамід;

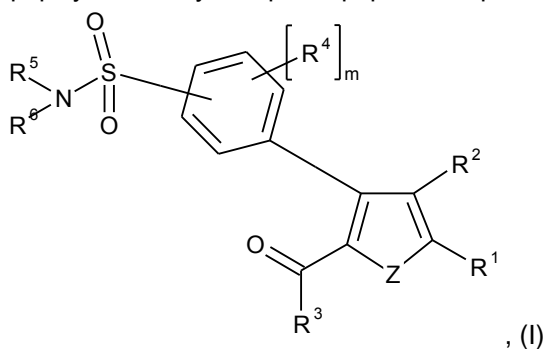
етил-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-(4-сульфамойл-5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-іл)тіофен-2-карбоксилат і

етил-5-(4-хлорфеніл)-3-(4-сульфамойлфеніл)фуран-2-карбоксилат.

10 17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-16 і фармацевтично прийнятний носій.

18. Спосіб попередження або лікування захворювання або його симптомів або розладу, частково або повністю опосередкованого нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, причому зазначений спосіб включає етапи, на яких вводять суб'єкту, що має або має ризик
 15 зазначеного захворювання або його симптомів або розладу, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-16.

19. Спосіб лікування захворювання або розладу, або стану, частково або повністю опосередкованого нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, у суб'єкта, що потребує цього, який включає етапи, на яких вводять суб'єкту терапевтично ефективну кількість сполуки
 20 формули I, її таутомерних форм, її стереоізомерів або її фармацевтично прийнятних солей



де в сполуці формули I

Z вибраний із групи, що включає -S-, -O- і -N(R^a)-;

25 R^a вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, та необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

30 R¹ вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл та необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

35 R² вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, галоген, C₁-C₆пергалогеналкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, ціано, нітро, (R⁷)(R⁸)N-, R^{7a}C(=O)N(R⁷)-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7a}OC(=O)NR⁹-, R^{7a}SO₂N(R⁸)-, R^{7a}A¹- та R^{7a}C(=O)-;

40 R³ вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, де кожний із зазначених необов'язково заміщеного циклоалкілу і необов'язково заміщеного гетероциклілу необов'язково анельований або необов'язково з'єднаний містковим зв'язком, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)N(OR⁸)- і R^{7a}A¹-;

45 [R⁴]_m являє собою повторену "m" раз групу R⁴, причому кожен R⁴ незалежно вибраний із групи, що включає галоген, ціано, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, R^{7a}C(=O)-, R^{7a}SO₂-, R^{7a}A¹-, (R^{7a})C(=O)N(R⁹)-, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-; де m=0-3; або дві групи R⁴ і атоми вуглецю, до яких вони приєднані, разом утворюють необов'язково заміщену 5-6-членну циклічну систему, що

- необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані з групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;
- R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, $R^{7a}C(=O)-$, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл,
- 5 необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S; або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить від одного до трьох
- 10 гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-; де R^7 , R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3
- 15 гетероатоми, вибрані з N, O та S; A^1 вибраний із групи, що включає O і S; R^{7a} вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- 20 де
- 25 необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 30 необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл являє собою C_2 - C_6 алкенільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 35 необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл являє собою C_2 - C_6 алкінільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 40 необов'язково заміщений гетероалкіл являє собою гетероалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, і циклоалкіл;
- 45 необов'язково заміщений циклоалкіл являє собою циклоалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}A^1-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $(R^{10})(H)NC(=O)-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $(R^{10})(H)N-$, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $N-$, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)-$ та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)-$;
- 50 необов'язково заміщений арил являє собою (i) арильну групу, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл-O-, C_2 - C_6 алкеніл-O-, C_2 - C_6 алкініл-O-, C_1 - C_6 пергалогеналкіл-O-, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл-N(H)-, H_2N- , C_1 - C_6 алкіл- SO_2- , C_1 - C_6 пергалогеналкіл- SO_2 , C_1 - C_6 алкіл-C(=O)N(C_1 - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл-C(=O)N(H)-, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл)C(=O)-, C_1 - C_6 алкіл-N(H)C(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_1 - C_6 алкіл-N(C_1 - C_6 алкіл) SO_2- , C_1 - C_6 алкіл-N(H) SO_2- , H_2NSO_2- , 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-
- 60 2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де зазначений 3-6-членний гетероцикл

необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 - C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -, або (ii) зазначене заміщене або незаміщене арильне кільце, необов'язково злисте з циклоалкановим кільцем або 3-6-членним гетероциклічним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з S, O, N, через зв'язок, де зазначене циклоалканове кільце або 3-6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене оксо, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 - C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -;

необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою (i) 4-10-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену на кільцевих вуглецах 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)$ -; (ii) 4-10-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщену на кільцевому азоті(ax) одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)$ - і арил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, ціано або нітро;

необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою 5-10-членну гетероарильну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл- O -, C_2 - C_6 алкеніл- O -, C_2 - C_6 алкініл- O -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- O -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)$ -, H_2N -, C_1 - C_6 алкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(C_1-C_6\text{алкіл})$ -, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(H)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})C(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)C(=O)$ -, $H_2NC(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1-C_6\text{алкіл})SO_2$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)SO_2$ -, H_2NSO_2 - і 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де 3-6-членний гетероцикл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -;

необов'язково заміщена 5-6-членна циклічна система являє собою 5-6-членну циклічну систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)$ -;

3-10-членна необов'язково заміщена насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система - 3-10-членна насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система, незаміщена або заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)$ -;

де R^{10} вибраний з водню, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, арилу, 5-10-членного гетероарилу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкілу або 4-10-членного гетероциклілу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;

і R^{10a} вибраний із групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл або 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S.

20. Спосіб за п. 19, де розлад або стан, або захворювання вибирають із групи, що включає хворобу Альцгеймера, помірне когнітивне порушення, сенільну деменцію, судинну деменцію, деменцію при хворобі Паркінсона, розлад дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги та гіперактивність, деменцію, асоційовану з тильцями Леві, комплекс AIDS-деменція, хворобу Піка, деменцію, асоційовану з синдромом Дауна, хворобу Хантінгтона, дефіцити когнітивних функцій, асоційовані з травматичним ушкодженням головного мозку, зниження когнітивних функцій, асоційоване з ударом, нейропротекторну дію після удару, дефіцити когнітивної та сенсомоторної фільтрації, асоційовані з шизофренією, дефіцити когнітивних функцій, асоційовані з біполярним розладом, когнітивні порушення, асоційовані з депресією, гострий біль, післяхірургічний або післяопераційний біль, хронічний біль, запалення, біль при запаленні,

невропатичний біль, припинення паління, потребу в рості нових кровоносних судин, асоційовану із загоєнням рани, потребу в рості нових кровоносних судин, асоційовану з васкуляризацією шкірного трансплантата, і нестачу кровообігу, артрит, ревматоїдний артрит, псоріаз, хворобу Крона, виразковий коліт, паучит, запальне захворювання кишечника, целіакію, періодонтит, саркоїдоз, панкреатит, відторгнення трансплантата органа, гостре імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органа, хронічне імунне захворювання, асоційоване з трансплантацією органа, септичний шок, синдром токсичного шоку, септичний синдром, депресію та ревматоїдний спондиліт.

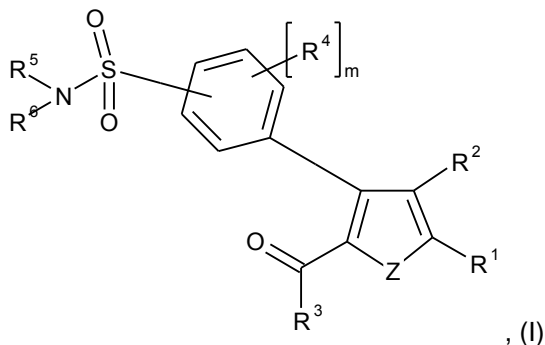
21. Спосіб за п. 19, де захворювання або розлад, або стан вибирають із групи, класифікованої або діагностованої як великі або малі нейрокогнітивні розлади або розлади, що виникають через нейродегенерацію.

22. Спосіб за п. 19, що включає етапи, на яких вводять сполуку формули I у комбінації з або як доповнення до ліків, застосовуваних при лікуванні розладу дефіциту уваги та гіперактивності, шизофренії, когнітивних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, деменція при хворобі Паркінсона, судинна деменція або деменція, асоційована з тільцями Леві, або травматичного ушкодження головного мозку.

23. Спосіб за п. 19, що додатково включає етапи, на яких вводять сполуку формули I у комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, лікарськими засобами, які модифікують захворювання, або біологічними препаратами для нейродегенеративних розладів, дофамінергічними лікарськими засобами, антидепресантами або типовим або атиповим антипсихотичним засобом, або як доповнення до них.

24. Застосування сполуки за п. 1 в одержанні лікарського препарату для попередження або лікування захворювання або його симптомів або розладу, частково або повністю опосередкованих нікотинними ацетилхоліновими рецепторами, де захворювання або розлад вибирають із хвороби Альцгеймера, помірного когнітивного порушення, сенільної деменції, судинної деменції, деменції при хворобі Паркінсона, розладу дефіциту уваги, розладу дефіциту уваги та гіперактивності, деменції, асоційованої з тільцями Леві, комплексу AIDS-деменція, хвороби Піка, деменції, асоційованої з синдромом Дауна, хвороби Хантінгтона, дефіцитів когнітивних функцій, асоційованих з травматичним ушкодженням головного мозку, зниження когнітивних функцій, асоційованого з ударом, нейропротекторної дії після удару, дефіцитів когнітивної та сенсомоторної фільтрації, асоційованих з шизофренією, дефіцитів когнітивних функцій, асоційованих з біполярним розладом, когнітивних порушень, асоційованих з депресією, гострим боєм, післяхірургічним або післяопераційним боєм, хронічним боєм, запаленням, боєм при запаленні, невропатичним боєм, припиненням паління, потреби в рості нових кровоносних судин, асоційованої із загоєнням рани, потреби в рості нових кровоносних судин, асоційованої з васкуляризацією шкірного трансплантата, і нестачі кровообігу, артрит, ревматоїдного артрит, псоріазу, хвороби Крона, виразкового коліту, паучиту, запального захворювання кишечника, целіакії, періодонтиту, саркоїдозу, панкреатиту, відторгнення трансплантата органа, гострого імунного захворювання, асоційованого з трансплантацією органа, хронічного імунного захворювання, асоційованого з трансплантацією органа, септичного шоку, синдрому токсичного шоку, септичного синдрому, депресії та ревматоїдного спондиліту.

25. Застосування сполуки формули I, її таутомерних форм, її стереоізомерів або її фармацевтично прийнятних солей в одержанні лікарського препарату для лікування захворювання або розладу, або стану



де в сполуці формули I

Z вибраний із групи, що включає -S-, -O- і -N(R^a)-;

R^a вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкеніл, необов'язково заміщений C₂-C₆алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил,

- який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- R^1 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- R^2 вибраний із групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, галоген, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, ціано, нітро, $(R^7)(R^8)N$ -, $R^{7a}C(=O)N(R^7)$ -, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -, $R^{7a}OC(=O)NR^9$ -, $R^{7a}SO_2N(R^8)$ -, R^7A^1 - і $R^{7a}(=O)$ -;
- R^3 вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, де кожний із зазначених необов'язково заміщеного циклоалкілу та необов'язково заміщеного гетероциклілу, необов'язково анельований або необов'язково з'єднаний містковим зв'язком, $(R^7)(R^8)N$ -, $(R^7)N(OR^8)$ - і R^7A^1 -, $[R^4]_m$ являє собою повторену "m" раз групу R^4 , причому кожен R^4 незалежно вибраний із групи, що включає галоген, ціано, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, $R^{7a}C(=O)$ -, $R^{7a}SO_2$ -, R^7A^1 -, $(R^{7a})C(=O)N(R^9)$ -, $(R^7)(R^8)N$ -, $(R^7)(R^8)NC(=A^1)N(R^9)$ -, де $m=0-3$; або дві групи R^4 та атоми вуглецю, до яких вони приєднані, разом утворюють необов'язково заміщену 5-6-членну циклічну систему, яка необов'язково містить 1-4 гетероатоми/групи, вибрані з групи, що включає -N-, -S-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;
- R^5 і R^6 незалежно вибрані з групи, що включає водень, $R^{7a}C(=O)$ -, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений арил і необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S; або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членну необов'язково заміщену насичену/ненасичену гетероциклічну кільцеву систему, яка містить від одного до трьох гетероатомів/груп, вибраних із групи, що включає -S-, -N-, -O-, -C(=O)- і -C(=S)-;
- де R^7 , R^8 і R^9 незалежно вибрані з групи, що включає водень, необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- A^1 вибраний із групи, що включає O і S;
- R^{7a} вибраний із групи, що включає необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл, необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл, необов'язково заміщений гетероалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщений циклоалкіл і необов'язково заміщений 4-10-членний гетероциклі, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- де
- необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкіл являє собою C_1 - C_6 алкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - та $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)$ -;
- необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкеніл являє собою C_2 - C_6 алкенільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - та $(R^{10})(C_1-C_6\text{алкіл})NC(=A^1)N(H)$ -;

необов'язково заміщений C_2 - C_6 алкініл являє собою C_2 - C_6 алкінільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1$ -
5 C_6 алкіл) $NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) N -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)$ -;

необов'язково заміщений гетероалкіл являє собою гетероалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, і
10 циклоалкіл;

необов'язково заміщений циклоалкіл являє собою циклоалкільну групу, незаміщену або заміщену 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 -
15 C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) N -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)$ -;

необов'язково заміщений арил являє собою (i) арильну групу, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 -
20 C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл- O -, C_2 - C_6 алкеніл- O -, C_2 - C_6 алкініл- O -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- O -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)$ -, H_2N -, C_1 - C_6 алкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(C_1$ - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(H)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл) $C(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)C(=O)$ -, $H_2NC(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл) SO_2 -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)SO_2$ -, H_2NSO_2 -, 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де зазначений 3-6-членний гетероцикл
25 необов'язково заміщений C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 - C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -, або (ii) зазначене заміщене або незаміщене арильне кільце, необов'язково злисте з циклоалкановим кільцем або 3-6-членним гетероциклічним кільцем, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з S, O, N, через зв'язок, де зазначене циклоалканове кільце або 3-6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене оксо, C_1 - C_6 алкілом, C_2 - C_6 алкенілом, C_2 -
30 C_6 алкінілом або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -;

необов'язково заміщений 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою (i) 4-10-членну гетероциклільну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену на кільцевих вуглецях 1-6 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який
35 містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) N -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - і $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)$ -; (ii) 4-10-членну гетероциклільну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, необов'язково заміщену на кільцевому азоті(ах) одним або декількома замісниками, вибраними з групи, що включає 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 - C_6 алкіл, C_2 -
40 C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)$ - і арил, незаміщений або заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу, C_2 - C_6 алкінілу, ціано або нітро;

необов'язково заміщений 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, являє собою 5-10-членну гетероарильну групу, яка містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що включає галоген, нітро, ціано, гідрокси, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_1 -
45 C_6 пергалогеналкіл, C_1 - C_6 алкіл- O -, C_2 - C_6 алкеніл- O -, C_2 - C_6 алкініл- O -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- O -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)$ -, H_2N -, C_1 - C_6 алкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 пергалогеналкіл- SO_2 -, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(C_1$ - C_6 алкіл)-, C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)N(H)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл) $C(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)C(=O)$ -, $H_2NC(=O)$ -, C_1 - C_6 алкіл- $N(C_1$ - C_6 алкіл) SO_2 -, C_1 - C_6 алкіл- $N(H)SO_2$ -, H_2NSO_2 - і 3-6-членний гетероцикл, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані із групи, що включає N, O і S, де 3-6-членний гетероцикл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними з групи, що включає C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або C_1 - C_6 алкіл- $C(=O)$ -;

необов'язково заміщена 5-6-членна циклічна система являє собою 5-6-членну циклічну систему, незаміщену або заміщену 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C_1 -
55 C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10a}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) N -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ - та $(R^{10})(C_1$ - C_6 алкіл) $NC(=A^1)N(H)$ -;

- 3-10-членна необов'язково заміщена насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система - 3-10-членна насичена/ненасичена гетероциклічна кільцева система, незаміщена або заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає оксо, галоген, нітро, ціано, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R¹⁰A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(C₁-C₆алкіл)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(C₁-C₆алкіл)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)- та (R¹⁰)(C₁-C₆алкіл)NC(=A¹)N(H)-;
- де R¹⁰ вибраний з водню, C₁-C₆алкілу, C₂-C₆алкенілу, C₂-C₆алкінілу, арилу, 5-10-членного гетероарилу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкілу або 4-10-членного гетероциклілу, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S;
- і R^{10a} вибраний із групи, що включає C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, C₁-C₆пергалогеналкіл, арил, 5-10-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S, циклоалкіл або 4-10-членний гетероцикліл, який містить 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O та S.
26. Застосування за п. 25, де захворювання або розлад, або стан вибраний із групи, класифікованої або діагностованої як великі або малі нейрокогнітивні розлади або розлади, що виникають через нейродегенерацію.
27. Застосування за п. 25 у комбінації з ліками, використовуваними при лікуванні розладу дефіциту уваги і гіперактивності, шизофренії, когнітивних розладів, хвороби Альцгеймера, деменції при хворобі Паркінсона, судинній деменції або деменції, асоційованій з тільцями Леві, і травматичного ушкодження головного мозку, або як доповнення до них.
28. Застосування за п. 25 у комбінації з інгібіторами ацетилхолінестерази, лікарськими засобами, що модифікують захворювання, або біологічними препаратами для нейродегенеративних розладів, дофамінергічними лікарськими засобами, антидепресантами або типовим або атипичним антипсихотичним засобом, або як доповнення до них.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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