



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110943** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**C07D 211/22** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61P 35/00**

**A61P 35/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

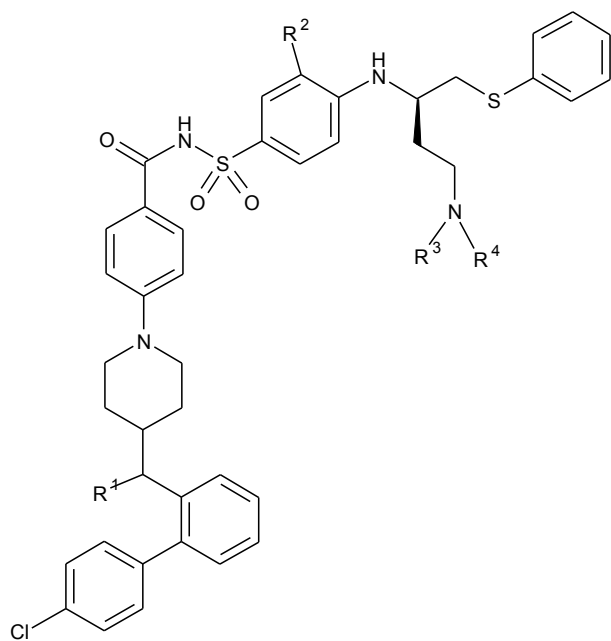
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2013 02545</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>05.08.2011</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.03.2016</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/371,648, 61/384,170</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>06.08.2010, 17.09.2010</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.04.2013, Бюл.№ 7</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.03.2016, Бюл.№ 5</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/GB2011/051484, 05.08.2011</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Діболд Роберт Брюс (US), Джеро Томас (US), Гроувер Пол (US), Хуан Шань (CN/US), Іоаннідіс Стефанос (GR/US), Огое Клод Афона (GH/US), Саєх Джамал Карлос (US), Варнес Джеффри Гілберт (US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE-151 85 Södertälje, Sweden (SE)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: BRUNCKO, MILAN ET AL: "Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 4, 2007, pages 641-662 WENDT, MICHAEL D. ET AL: "Discovery and Structure-Activity Relationship of Antagonists of B-Cell Lymphoma 2 Family Proteins with Chemopotentiation Activity in Vitro and in Vivo", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 49, no. 3, 2006, pages 1165-1181 WO 2005/049594 A1 (ABBOTT LAB [US]; BRUNCKO MILAN [US]; DING HONG [US]; ELMORE STEVEN [US]), 02.06.2005 WO 2007/040650 A2 (ABBOTT LAB [US]; BRUNCKO MILAN [US]; DING HONG [US]; ELMORE STEVEN [US]), 12.04.2007 WO 2009/036035 A1 (CURIS INC [US]; ZHAI HAIXIAO [US]; CAI XIONG [US]), 19.03.2009 WO 2010/065865 A2 (ABBOTT LAB [US]; BRUNCKO MILAN [US]; DING HONG [US]; DOHERTY GEORGE), 10.06.2010 WO 2008/061208 A2 (GENENTECH INC [US]; INST MEDICAL W &amp; E HALL [AU]; BAELE JONATHAN BAYLD), 22.05.2008 US 2002/086887 A1 (AUGERI DAVID J [US] ET AL.), 04.07.2002 WO 02/24636 A2 (ABBOTT LAB [US]), 28.03.2002</p>
--	---

## (54) N-АЦИЛСУЛЬФОАМИДНІ ПРОМОТОРИ АПОПТОЗУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполук формули (I)

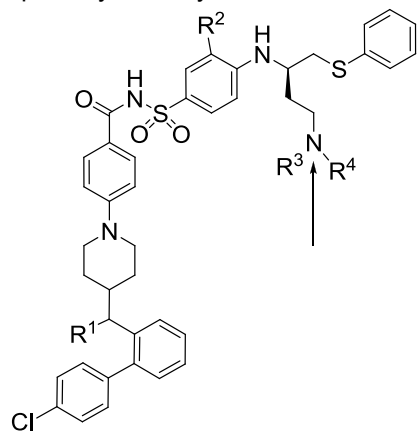
UA 110943 C2



Формула (I)

та їх солей, фармацевтичних композицій, їх застосування та способів їх одержання.

Ці сполуки інгібують активність Vcl-2 і/або Vcl-X<sub>L</sub> і можуть застосовуватися для лікування раку.



## СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] За даною заявкою запитується пріоритет за попередньою заявкою на патент США, реєстраційний номер 61/371648, що подана 6 серпня 2010; і за попередньою заявкою на патент США, реєстраційний номер 61/384170, що подана 17 вересня 2010, повне розкриття кожної із

яких включено в дану заявку за допомогою посилання.

## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

[0002] Даний винахід відноситься до нових сполук, їх фармацевтичних композицій, та способів їх застосування. Крім того, даний винахід відноситься до терапевтичних способів лікування і запобігання різних типів раку і до застосування таких сполук для виготовлення лікарських засобів для застосування для лікування і запобігання різних типів раку.

## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

[0003] Апоптоз є процесом, завдяки якому клітина зазнає запрограмованої загибелі у відповідь на недостатність харчування, сигнали стресу, сигналізацію рецептора смерті, ушкодження ДНК, лікування новими агентами спрямованої дії або цитотоксичними агентами або інші фактори зовнішнього середовища, що викликають ураження. Були визначені дві форми апоптозу: внутрішній або мітохондріальний шлях, що залучає члени родини BCL2 білків і "тільки-BH3" білки, та зовнішній шлях, де сигнали від рецепторів, що містять домени смерті, запускають активацію каспазного каскаду через регуляцію членів родини білків - інгібіторів апоптозу (IAP).

[0004] BCL2 родина білків, що містять BH-3, яка включає Bcl-2, Bcl-XL, MCL-1, Bcl-w і Bcl-A1 (також відомий як Bfl-1), є родиною адаптерних молекул, залучених у регулювання контролю мітохондріального апоптозу в множині різних типів клітин (огляд в (1)). Членів BCL2 родини звичайно вважають антиапоптотичними, тому що вони зв'язуються з проапоптотичними членами родини "тільки-BH3", в тому числі Bim, tBid, та Puma, та багатодоменими ефекторними білками Bak і Bax, і протидіють їх активності. Bim і tBid, у свою чергу, сприяють олігомеризації і активації Bak і Bax з утворенням пор в зовнішній мітохондріальній мембрані, через які Smac і цитохром c вивільняються в цитозоль. Вивільнення цитохрому c запускає активацію каспазного каскаду через утворення комплексу з Araf-1, що називається апоптосома, в кінцевому рахунку приводячи до апоптотичної смерті клітин. Інша група "тільки-BH3", "сигнальні білки", підвищувально регулюються за допомогою множини транскрипційних і посттрансляційних механізмів у відповідь на проапоптотичні запуски, згадані вище. Ці білки, включаючи Noxa, Bmf, Bad, Bik і Hrk, селективно зв'язуються з визначеними членами BCL2 родини і змінюють баланс вільних і зв'язаних проапоптотичних членів, за допомогою процесу сенсibiliзації (зв'язування з антиапоптотичними членами BCL2 родини) і пригнічення (витиснення зв'язаного Bim, tBid, Bak і Bax), що робить можливим пермеабілізацію зовнішньої мітохондріальної мембрани (MOMP). В здорових клітинах, баланс про- і антиапоптотичних білків забезпечує здійснення контролю над апоптозом, поки в ньому немає потреби.

[0005] Антиапоптотичні члени BCL2 родини часто виявляються підвищувально регульованими при різних типах раку і пов'язані як зі стадією захворювання, так і прогнозом. Надекспресія Bcl-2, Bcl-XL і MCL-1 була пов'язана зі стійкістю до загальних лікарських засобів, й стратегії, які націлені на члени BCL2 родини, можуть відновити чутливість до цитотоксичних засобів шляхом відновлення здатності пухлинних клітин зазнавати апоптозу. Транслокація t(14;18)(q32;q31) за участю Bcl2 і IGH приводить до надекспресії Bcl-2 білка і звичайно виявляється в пухлинах гематологічного походження, включаючи неходжкінські лімфоми (2-4). Навіть за відсутності транслокації, експресія BCL2 родини часто є нерегульованою (2,3,5-8). Ампліфікація Bcl-XL і MCL-1 також звичайно спостерігається в багатьох типах пухлин (9-11), наприклад шляхом активації NFkB або пригнічення певних мікроРНК (12).

[0006] В ряді пухлин, включаючи хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL) (4,13-15), дрібноклітинний рак легені (SCLC) (16), та рак передміхурової залози (17), експресія Bcl-2 є незалежним індикатором несприятливого прогнозу. В інших типах пухлин, таких як колоректальний рак Bcl-X<sub>L</sub>, експресія пов'язана зі ступенем і стадією (18), а при гепатоцелюлярному раку експресія Bcl-X<sub>L</sub> є незалежним маркером поганої загальної виживаності і виживаності без ознак захворювання (19). Експресія MCL-1 також була пов'язана зі стадією CLL і прогнозом, наприклад, при мієломі, меланомі, пухлинах яєчників і шлунка (20-22).

[0007] Зайва кількість була помічена серед членів BCL2 родини й, як вважають, вона принаймні частково є причиною стійкості до BH3-міметичних сполук, які націлені на Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w, та Bcl-A1, але не MCL-1 (23-26). Таким чином, для багатьох видів раку, комбінування селективного BH-3 міметика з іншим засобом, який націлений на Bim/Noxa/MCL-1 вісь, може бути бажаним для забезпечення індукції апоптозу і регресії пухлини. Приклади таких засобів

включають, але не обмежуються перерахованим, цитотоксичні хіміотерапевтичні препарати, інгібітори протеасоми, інгібітори EGFR, та інгібітори шляху MEK/ERK.

(1) Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F, Parsons MJ, Green DR. The BCL-2 family reunion. *Mol.Cell* 2010 Лютий 12;37(3):299-310.

5 (2) Majid A, Tsoulakis O, Walewska R, Gesk S, Siebert R, Kennedy DB, й ін. BCL2 expression in chronic lymphocytic leukemia: lack of association with the BCL2 938A>C promoter single nucleotide polymorphism. *Blood* 2008 Січ. 15;111(2):874-877.

(3) Otake Y, Soundararajan S, Sengupta TK, Kio EA, Smith JC, Pineda-Roman M, й ін. Overexpression of nucleolin in chronic lymphocytic leukemia cells induces stabilization of bcl2 mRNA. *Blood* 2007 Квіт. 1;109(7):3069-3075.

(4) Nagy B, Lundan T, Larramendy ML, Aalto Y, Zhu Y, Niini T, й ін. Abnormal expression of apoptosis-related genes in haematological malignancies: overexpression of MYC is poor prognostic sign in mantle cell lymphoma. *Br.J.Haematol.* 2003 Лют.;120(3):434-441.

15 (5) Dierlamm J, Murga Penas EM, Bentink S, Wessendorf S, Berger H, Hummel M, Klapper W, Lenze D, Rosenwald A, Haralambieva E, Ott G, Cogliatti SB, Moller P, Schwaenen C, Stein H, Loffler M, Spang R, Trumper L, Siebert R. Deutsche Krebshilfe Network Project "Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas". Gain of chromosome region 18q21 including the MALT1 gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2 gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2008 Трав.;93(5):688-696.

20 (6) Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, й ін. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 Липень 1;90(1):244-251.

(7) Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, й ін. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006 Лютий 20;24(6):961-968.

25 (8) Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, Philippo K, Geelen E, van Krieken JH, й ін. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 1998 Листопад 1;92(9):3152-3162.

(9) Largo C, Alvarez S, Saez B, Blesa D, Martin-Subero J, Gonzalez-Garcia I, й ін. Identification of overexpressed genes in frequently gained/amplified chromosome regions in multiple myeloma. *Haematologica* 2006 Лютий 1;91(2):184-191.

(10) Lombardi L, Poretti G, Mattioli M, Fabris S, Agnelli L, Biccato S, й ін. Molecular characterization of human multiple myeloma cell lines by integrative genomics: Insights into the biology of the disease. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2007;46(3):226-238.

35 (11) Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, й ін. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature* 2010 Лютий 18;463(7283):899-905.

(12) Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, й ін. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 2008 Квіт. 1;105(13):5166-5171.

(13) Aalto Y, El-Rifa W, Vilpo L, Ollila J, Nagy B, Vihinen M, й ін. Distinct gene expression profiling in chronic lymphocytic leukemia with 11q23 deletion. *Leukemia* 2001 Листопад;15(11):1721-1728.

(14) Faderl S, Keating MJ, Do KA, Liang SY, Kantarjian HM, O'Brien S, й ін. Expression profile of 11 proteins and their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia* 2002 Червень;16(6):1045-1052.

45 (15) Robertson LE, Plunkett W, McConnell K, Keating MJ, McDonnell TJ. Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome. *Leukemia* 1996 Березень;10(3):456-459.

(16) Ilievska Poposka B, Smickova S, Jovanovska Crvenkovska S, Zafirovska Ivanovska B, Stefanovski T, Petrusevska G. Bcl-2 as a prognostic factor for survival in small-cell lung cancer. *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloski i Meditsinski Nauki Prilozi* 2008 Груд.;29(2):281-293.

(17) Szende B, Romics I, Torda I, Bely M, Szegedi Z, Lovasz S. Apoptosis, mitosis, p53, bcl(2), Ki-67 and clinical outcome in prostate carcinoma treated by androgen ablation. *Urol.Int.* 1999;63(2):115-119.

55 (18) Zhang YL, Pang LQ, Wu Y, Wang XY, Wang CQ, Fan Y. Significance of Bcl-xL in human colon carcinoma. *World J.Gastroenterol.* 2008 Травень 21;14(19):3069-3073.

(19) Nardone G, Rocco A, Vaira D, Staibano S, Budillon A, Tatangelo F, й ін. Expression of COX-2, mPGE-synthase1, MDR-1 (P-gp), and Bcl-xL: a molecular pathway of H pylori-related gastric carcinogenesis. *J.Pathol.* 2004 Березень;202(3):305-312.

60 (20) Wachek V, Cejka D, Sieghart W, Losert D, Strommer S, Crevenna R, й ін. Mcl-1 is a relevant molecular target for antisense oligonucleotide strategies in gastric cancer cells. *Cancer*

Biology &amp; Therapy 2006 ЖОВТ.;5(10):1348-1354.

(21) Legartova S, Krejci J, Harnicarova A, Hajek R, Kozubek S, Bartova E. Nuclear topography of the 1q21 genomic region and Mcl-1 protein levels associated with pathophysiology of multiple myeloma. *Neoplasma* 2009;56(5):404-413.

5 (22) Shigemasa K, Katoh O, Shiroyama Y, Mihara S, Mukai K, Nagai N, и др. Increased MCL-1 expression is associated with poor prognosis in ovarian carcinomas. Jap.J.Cancer Res. 2002 Травень;93(5):542-550.

(23) Hauck P, Chao BH, Litz J, Krystal GW. Alterations in the Noxa/Mcl-1 axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3 mimetic ABT-737. *Molecular Cancer Therapeutics* 2009 Квітень;8(4):883-892.

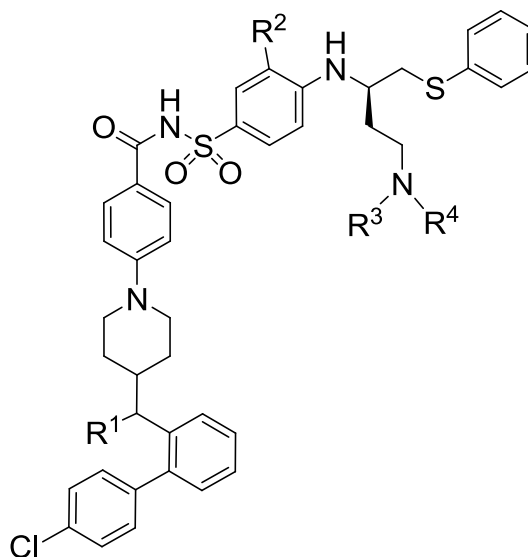
(24) Miller LA, Goldstein NB, Johannes WU, Walton CH, Fujita M, Norris DA, й ін. BH3 mimetic ABT-737 and a proteasome inhibitor synergistically kill melanomas through Noxa-dependent apoptosis. J.Invest.Dermatol. 2009 Квітень;129(4):964-971.

(25) Lin X, Morgan-Lappe S, Huang X, Li L, Zakula DM, Verneti LA, и и. 'Seed' analysis of off-target siRNAs reveals an essential role of Mcl-1 in resistance to the small-molecule Bcl-2/Bcl-XL inhibitor ABT-737. *Oncogene* 2007 Чervень 7;26(27):3972-3979.

(26) Tahir SK, Yang X, Anderson MG, Morgan-Lappe SE, Sarthy AV, Chen J, *и др.* Influence of Bcl-2 family members on the cellular response of small-cell lung cancer cell lines to ABT-737. *Cancer Res.* 2007 *Лютый* 1:67(3):1176-1183.

20 СТИСЛИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

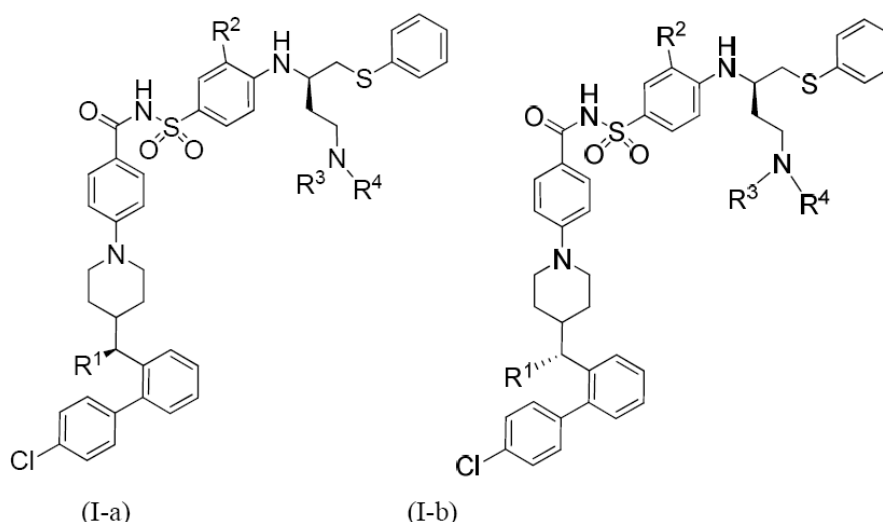
[0008] Даний винахід відноситься до сполук формули (I):



Формула (I)

і/або до їх фармацевтично-прийнятних солей.

25 [0009] В окремих варіантах здійснення, сполуки, забезпечені даним винаходом, мають структуру, визначену в Формулах (I-a) і/або (I-b):



і/або являють їх фармацевтично-прийнятні соли, де кожний із  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$  приймає значення, визначені для сполук формули (I) і в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00010] В деяких варіантах здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I-a), як зображено вище, або її фармацевтично-прийнятну сіль, де кожний  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$  приймає значення, визначені для сполук формули (I) і в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00011] В деяких варіантах здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I-b), як зображено вище, або її фармацевтично-прийнятну сіль, де кожний  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$  приймає значення, визначені для сполук формули (I) і в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00012] Сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) мають вигідні ефективні, метаболічні, фармакокінетичні, і/або фармакодинамічні властивості. Сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для інгібування активності Bcl-2 і Bcl-X<sub>L</sub> і, відповідно, також придатні для лікування захворювань або медичних станів, опосередкованих виключно або частково BCL2 родиною. Було встановлено, що для визначених енантіомерів даного винаходу, можуть спостерігатися розходження в одній або декількох біологічних і або фізіологічних властивостях, які можуть бути вигідними.

[00013] Зокрема, сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) можуть застосовуватися для лікування раку, включаючи солідні пухлини, такого як: рак сечового міхура; рак молочної залози; рак обідкової кишки; рак яєчників; AML; дифузійна В-великоклітинна лімфома (DLBCL); CLL; дрібноклітинний рак легені (SCLC), недрібноклітинний рак легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи; дрібноклітинний рак легені; рак підшлункової залози; фолікулярна лімфома (FL), та рак передміхурової залози.

[00014] Винахід також відноситься до способів одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій, що їх містять, та до їх застосування для виготовлення лікарських засобів для застосування для вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії у теплокровних тварин, таких як людина. Також відповідно до даного винаходу, забезпечуються способи застосування зазначених сполук або їх фармацевтично-прийнятних солей для лікування раку.

## ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

### 1. ВИЗНАЧЕННЯ

[00015] "АЛКІЛ": В даному контексті термін "алкіл" відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з прямим й з розгалуженим ланцюгом, що містять зазначене число атомів вуглецю. Посилання на окремі алкільні групи, такі як "пропіл", є характерними тільки для варіанта з прямим ланцюгом, а посилання на окремі алкільні групи з розгалуженим ланцюгом, такі як "ізопропіл", є характерними тільки для варіанта з розгалуженим ланцюгом. В одному аспекті, "алкіл" може являти собою "C<sub>1-4</sub>алкіл." В іншому аспекті, "алкіл" і "C<sub>1-4</sub>алкіл" можуть являти собою "C<sub>1-3</sub>алкіл." В іншому аспекті, "алкіл", "C<sub>1-4</sub>алкіл," і "C<sub>1-3</sub>алкіл," можуть являти собою метил. В деяких варіантах здійснення, термін "C<sub>1</sub>АЛКІЛ" відноситься до насиченого вуглеводневого радикала, що містить один атом вуглецю. В деяких варіантах здійснення, термін "C<sub>2</sub>АЛКІЛ" відноситься до насичених вуглеводневих радикалів, що містять два атома вуглецю. В деяких варіантах здійснення, термін "C<sub>3</sub>АЛКІЛ" відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з прямим й з розгалуженим ланцюгом, що містять один, два, або три атома вуглецю. В деяких варіантах здійснення, термін "C<sub>4</sub>АЛКІЛ" відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з

прямим й з розгалуженим ланцюгом, що містять один, два, три або чотири атома вуглецю.

[00016] “C<sub>1-4</sub>АЛКІЛ”: В даному контексті термін “C<sub>1-4</sub>алкіл” відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з прямим й розгалуженим ланцюгом, що містять один, два, три, або чотири атома вуглецю. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-4</sub>алкіл” являє собою “C<sub>1</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-4</sub>алкіл” являє собою “C<sub>2</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-4</sub>алкіл” являє собою “C<sub>3</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-4</sub>алкіл” являє собою “C<sub>4</sub>алкіл”.

[00017] “C<sub>1-3</sub>АЛКІЛ”: В даному контексті термін “C<sub>1-3</sub>алкіл” відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з прямим й з розгалуженим ланцюгом, що містять один, два, або три атома вуглецю. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-3</sub>алкіл” являє собою “C<sub>1</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-3</sub>алкіл” являє собою “C<sub>2</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-3</sub>алкіл” являє собою “C<sub>3</sub>алкіл”.

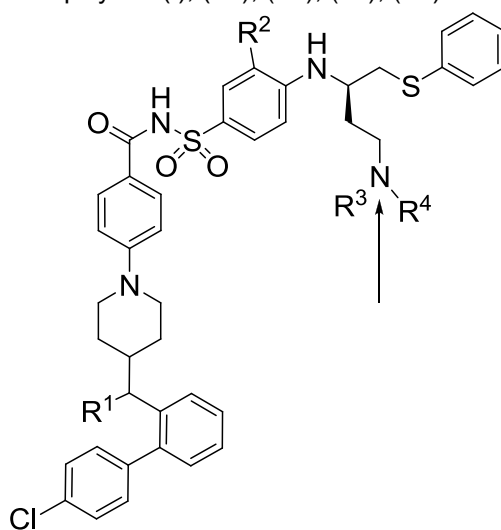
[00018] “C<sub>1-2</sub>АЛКІЛ”: В даному контексті термін “C<sub>1-2</sub>алкіл” відноситься до насичених вуглеводневих радикалів й з прямим й з розгалуженим ланцюгом, що містять один або два атомів вуглецю. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-2</sub>алкіл” являє собою “C<sub>1</sub>алкіл”. В деяких варіантах здійснення, “C<sub>1-2</sub>алкіл” являє собою “C<sub>2</sub>алкіл”.

[00019] “ЕФЕКТИВНА КІЛЬКІСТЬ”: В даному контексті, фраза “ефективна кількість” означає кількість сполуки або композиції, якої достатньо для істотної і позитивної модифікації симптомів і/або станів, що піддають лікуванню (наприклад, забезпечує позитивну клінічну реакцію відповіді). Ефективна кількість активного компонента для застосування в фармацевтичній композиції буде змінюватися в залежності від конкретного стану, що піддають лікуванню, важкості стану, тривалості лікування, природи супутньої терапії, конкретного(-их) застосовуваного(-их) активного(-их) компонента(-ів), конкретного(-их) використовуваного(-их) фармацевтично-прийнятного(-их) допоміжної(-их) речовини(речовин)/носія(-ів), та подібних факторів, що знаходяться в компетенції знань й досвіду лікуючого лікаря.

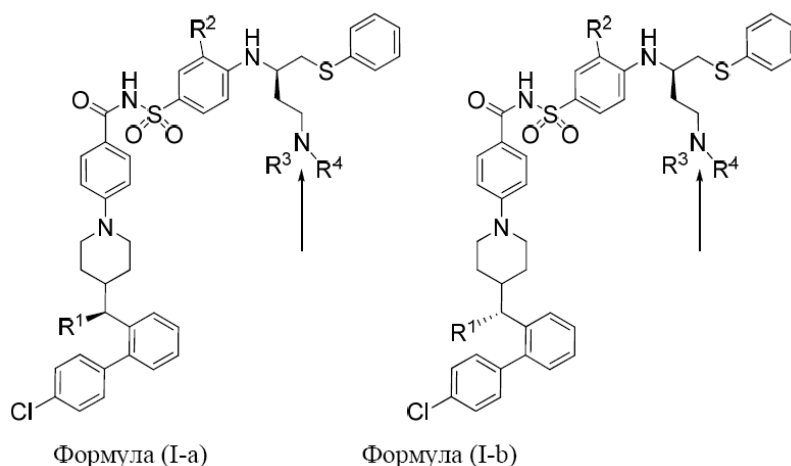
[00020] Зокрема, ефективна кількість сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) для застосування для лікування раку являє собою кількість, достатню для симптоматичного полегшення у теплокровної тварини, такої як людина, симптомів раку, для уповільнення прогресування раку, або для зменшення у пацієнтів з симптомами раку ризику погіршення.

[00021] “ГАЛОГЕН”: Термін “галоген” в даному контексті, відноситься до фтору, хлору, бромі і йоду. В окремих варіантах здійснення, термін “галоген” може відноситься до фтору, хлору, та бромі. В окремих варіантах здійснення, термін “галоген” може відноситься до фтору і хлору. В окремих варіантах здійснення, термін “галоген” може відноситься до фтору. В окремих варіантах здійснення, термін “галоген” може відноситься до хлору. В окремих варіантах здійснення, термін “галоген” може відноситься до бромі.

[00022] “5- або 6-ЧЛЕННЕ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНЕ КІЛЬЦЕ” Термін “5- або 6-членне гетероциклічне кільце” відноситься до насиченого або частково насиченого моноциклічного кільця, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, із яких один кільцевий атом є атомом азоту, зазначеним стрілкою нижче в Формулах (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e):



Формула (I)



[00023] Кільце може включати, на додаток до показаного азоту, один або декілька гетероатомів, вибраних із азоту, сірки, та кисню. Одна або декілька -CH<sub>2</sub>- груп необов'язково може бути замінена на відповідне число -C(O)- груп. Кільцеві атоми сірки необов'язково можуть бути окиснені з утворенням S-оксидів. Ілюстративні приклади "5- або 6-членого гетероциклічного кільця" включають азетидиніл, імідазолін-1-іл, імідазолідин-1-іл, піразолідин-1-іл, піперазин-1-іл, піперидин-1-іл, піролідин-1-іл, морфоліно, та тіморфоліно.

[0024] Якщо не зазначено окремо, зв'язуючим атомом групи може бути будь-який придатний атом такої групи; наприклад, пропіл включає проп-1-іл і проп-2-іл.

[0025] "ВІДХІДНА ГРУПА": В даному контексті, фраза "відхідна група" відноситься до груп, які легко заміщаються нуклеофілом, таким як аміновий нуклеофіл і спиртовий нуклеофіл, або тіольний нуклеофіл. Приклади придатних відхідних груп включають галоген, такий як хлор, фтор, йод, та бром, та сульфонілокси групу, таку як метансульфонілокси і толуол-4-сульфонілокси.

[00026] "НЕОБОВ'ЯЗКОВО ЗАМІЩЕНИЙ": В даному контексті, фраза "необов'язково заміщений" вказує на те, що заміщення є необов'язковим і, відповідно, є можливим для позначеної групи бути заміщеною або незаміщеною. У випадку, коли заміщення є бажаним, то будь-яке число атомів водню в зазначеній групі може бути замінено групою, що вибрана із зазначених замісників, за умови, що не перевищується нормальна валентність атомів на конкретному заміснику, та що заміщення приводить до стабільної сполуки.

[00027] В одному аспекті, коли конкретна група позначається як необов'язково заміщена "одним або декількома" замісниками, то кращим є незаміщений варіант. В іншому аспекті, конкретна група може нести один замісник. В іншому аспекті, конкретний замісник може нести два замісника. В ще одному аспекті, конкретна група може нести три замісника. В ще іншому аспекті, конкретна група може нести чотири замісника. В подальшому аспекті, конкретна група може нести один або два замісника. В ще одном подальшому аспекті, конкретна група може бути незаміщеною, або може нести один або два замісника.

[00028] "ФАРМАЦЕВТИЧНО-ПРИЙНЯТНИЙ": В даному контексті, термін "фармацевтично-прийнятний" відноситься до тих сполук, речовин, композицій, і/або дозованих форм, які, за результатами ретельного медичного клінічного оцінювання, придатні для застосування для контактування з тканинами людини і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції у відповідь, або інших проблем або ускладнень, порівнянних з обґрунтованим співвідношенням користь/ризик.

[00029] Приклади фармацевтично-прийнятних кисло-адитивних солей включають ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бікарбонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, холін, цитрат, циклогексил сульфамат, діетилендіамін, етансульфонат, форміат, фумарат, глутамат, гліколят, гемісульфат, 2-гідроксіетилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідроксималеат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, меглюмін, 2-нафталінсульфонат, нітрат, оксалат, памоат, персульфат, фенолацетат, фосфат, дифосфат, пікрат, півалат, пропіонат, хінат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанилат, сульфат, тартрат, тозилат (п-толуолсульфонат), трифторацетат і ундеканат.

[00030] Приклади фармацевтично-прийнятних солей з основами включають солі амонію; солі лужних металів, такі як солі натрію, літію і калію; солі лужноземельних металів, такі як солі алюмінію, кальцію і магнію; солі з органічними основами, такі як солі дициклогексиламіну і N-



метил-D-глюкаміну; і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин, орнітин, й т.п. Крім того, групи, що містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими агентами, як: нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилгалогеніди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил-, діамілсульфати; галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилгалогеніди; арилалкілгалогеніди, такі як бензилбромід і інші. Нетоксичні фізіологічно-прийнятні солі є кращими, хоча інші солі можуть бути придатними, як наприклад, для виділення або очистки продукту.

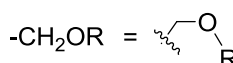
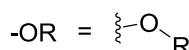
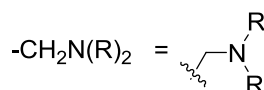
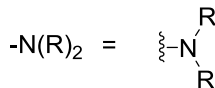
[00031] “ЗАХИСНА ГРУПА”: В даному контексті, термін “захисна група” відноситься до тих груп, які використовують для захисту вибраних реакційно-здатних груп (таких як карбокси, аміно, гідрокси і меркапто групи) від здійснення небажаних реакцій.

[00032] Ілюстративні приклади придатних захисних груп для гідрокси групи включають, але не обмежуються перерахованими, ацильні групи; алканоїльні групи, такі як ацетил; ароїльні групи, такі як бензоїл; силільні групи, такі як триметилсиліл; і арилметильні групи, такі як бензил. Умови зняття захисту для вищеописаних гідрокси захисних груп обов'язково будуть залежати від вибору захисної групи. Таким чином, наприклад, ацильні групи, такі як алканоїльна або ароїльна група, можуть бути видалені, наприклад, шляхом гідролізу придатною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, силільна група, така як триметилсиліл, може бути видалена, наприклад, за допомогою фториду або водної кислоти; або арилметильна група, така як бензильна група, може бути видалена, наприклад, шляхом гідрування за присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі.

[00033] Ілюстративні приклади придатних захисних груп для аміногрупи включають, але не обмежуються перерахованими, ацильні групи; алканоїльні групи, такі як ацетил; алкоксикарбонільні групи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, та трет-бутоксикарбоніл; арилметоксикарбонільні групи, такі як бензилоксикарбоніл; і ароїльні групи, такі як бензоїл. Умови зняття захисту для вищеописаних аміно-захисних груп обов'язково будуть залежати від вибору захисної групи. Таким чином, наприклад, ацильні групи, такі як алканоїльна або алкоксикарбонільна група або ароїльна група можуть бути видалені, наприклад, шляхом гідролізу придатною основою, такою як гідроксид лужного металу, наприклад гідроксид літію або натрію. Альтернативно, ацильні групи, такі як трет-бутоксикарбонільна група, можуть бути видалені, наприклад, шляхом обробки придатною кислотою, такою як соляна, сірчана, фосфорна кислота або трифтороцтова кислота, а арилметоксикарбонільна група, така як бензилоксикарбонільна група, може бути видалена, наприклад, шляхом гідрування над каталізатором, таким як паладій на вугіллі, або шляхом обробки кислотою Льюїса, наприклад трихлоридом бору. Придатними альтернативними захисними групами для первинної аміногрупи є, наприклад, фталоїльна група, яка може бути видалена шляхом обробки алкіламіном, наприклад, диметиламінопропіламіном або 2-гідроксietiламіном, або гідразином. Іншою придатною захисною групою для аміну є, наприклад, циклічний простий ефір, такий як тетрагідрофуран, який може бути видалений шляхом обробки придатною кислотою, такою як трифтороцтова кислота.

[00034] Захисні групи можуть бути видалені на будь-якій придатній стадії синтезу, використовуючи загальноприйняті методики, добре відомі в галузі хімії, або вони можуть бути видалені на більш пізній реакційній стадії або обробці.

[00035] Відносно замісника “R”: для ілюстративних цілей, наступні визначення замісників відносяться до зазначених структур:



[00036] “ПО СУТІ ВИДІЛЕНИЙ”: В даному контексті, термін “по суті виділений” означає, що визначений стереоізомер, й це є вигідним, забезпечується (або шляхом розділення, хірального синтезу, або іншими методами) по суті в окремій формі від інших стереоізомерів тієї ж самої

сполуки. В одному аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) може містити менше ніж 30%, зокрема, менше ніж 20%, й більш краще, менше ніж 10 мас.% іншого стереоізомера(-ів) тієї ж самої сполуки. В іншому аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) може містити менше ніж 6%, зокрема, менше ніж 3%, й більш краще, менше ніж 2 мас.% іншого стереоізомера(-ів) сполуки. В іншому аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) може містити менше ніж 1%, зокрема, менше ніж 0.5%, й більш краще, менше ніж 0.3%, та ще більш краще менше ніж 0.1 мас.% іншого стереоізомера(-ів) сполуки.

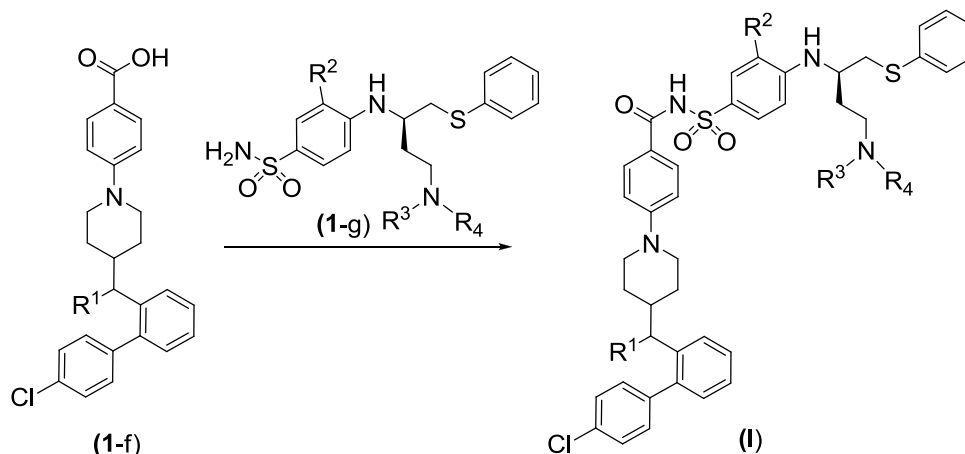
[00037] “ЛІКУВАТИ” АБО “ЛІКУВАННЯ”: Терміни “лікувати” або “лікування” включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки, достатньої для послаблення або усунення принаймні одного симптому стану, захворювання або розладу, наприклад, пов’язаних з Bcl-2 умов і захворювань, наприклад, раку.

## II. ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ

[00038] Даний винахід забезпечує методики синтезу для одержання сполук формул (I), (I-a), і/або (I-b), що включають сполучення сполуки – карбонової кислоти формули (1-f) з сульфонамідною сполукою формули (1-g) за присутності придатного реагенту сполучення і основи. В окремих варіантах здійснення, сполуки формул (I), (I-a), і/або (I-b) додатково очищають.

[00039] В окремих варіантах здійснення, сполуки формули (I), (I-a), і/або (I-b) звичайно одержують згідно зі стадіями, що зображені на СХЕМИ 1, наведеній нижче.

### СХЕМА 1

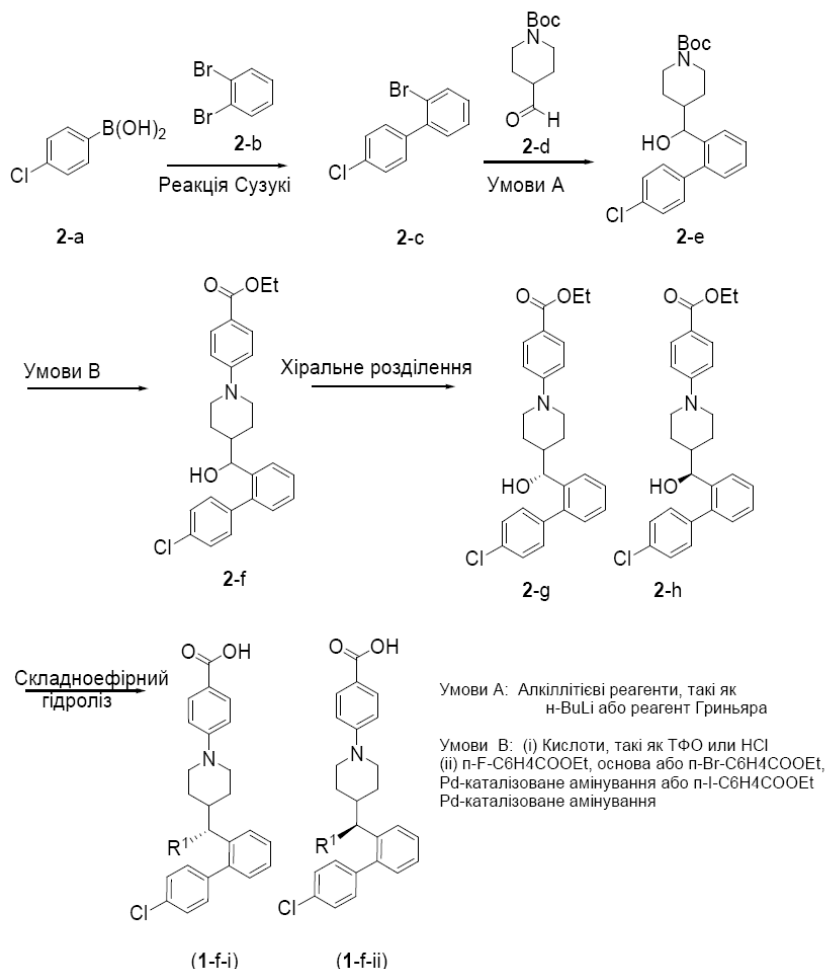


[00040] В СХЕМИ 1 вище,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$  визначені в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00041] Сполука - карбонова кислота (1-f) і сульфонамідна сполука (1-g) можуть вступати у взаємодію за присутності придатного розчинника, приклади якого включають, але не обмежуються перерахованим, дихлорметан, 1,2-дихлоретан, N,N-диметилформамід. Реакцію проводять за присутності придатного агента сполучення, такого як EDC. Реакція може успішно протікати за присутності придатної основи, приклади якої включають DMAP, DIPEA і TEA, або їх комбінації. Реакція може здійснюватися або при кімнатній температурі, або при нагріванні. В деяких варіантах здійснення, реакцію здійснюють при кімнатній температурі. В деяких варіантах здійснення, реакцію здійснюють при 40 °C.

[00042] Сполука - карбонова кислота формули (1-f-i) і формули (1-f-ii) може бути одержана відповідно до СХЕМИ 2, що зображена нижче:

## СХЕМА 2



[00043] В СХЕМІ 2 вище, R<sup>1</sup> визначений в класах і підкласах, описаних в даному документі.

5 [00044] Як зображено на СХЕМІ 2 вище, сполуку боронової кислоти формули (2-a) вводять у реакцію з дигалогенованою бензольною сполукою формули (2-b) за умов реакції Сузукі, відомих спеціалісту в даній галузі техніки з утворенням біфенільної сполуки формули (2-c).

[00045] Біфенільну сполуку формули (2-c) перетворюють на відповідне ариллітієву сполуку, використовуючи придатний алкіллітієвий реагент. В деяких варіантах здійснення, алкіллітієвий реагент являє собою n-BuLi. В деяких варіантах здійснення, алкіллітієвий реагент являє собою t-BuLi. Альтернативно, біфенільна сполука формули (2-c) може бути перетворена на відповідний магнієорганічний реагент Грин'єра (див. Grignard reagent, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3333), використовуючи придатний комплекс бромід алкілмагнію - хлорид літію. В деяких варіантах здійснення, придатним комплексом бромід алкілмагнію - хлорид літію є ізо-Pr-MgBr LiCl.

15 [00046] Сполуку формули (2-e) у вигляді суміші енантіомерів одержують за допомогою in situ реакції або ариллітієвої сполуки, або відповідного магнієорганічного реагенту Грин'єра з N-захищеною карбоксилатною сполукою формули (2-d). Подальше зняття захисту зі сполуки формули (2-d) може бути виконано з використанням придатної кислоти. В деяких варіантах здійснення, кислота являє собою ТФО. В деяких варіантах здійснення, кислота являє собою HCL.

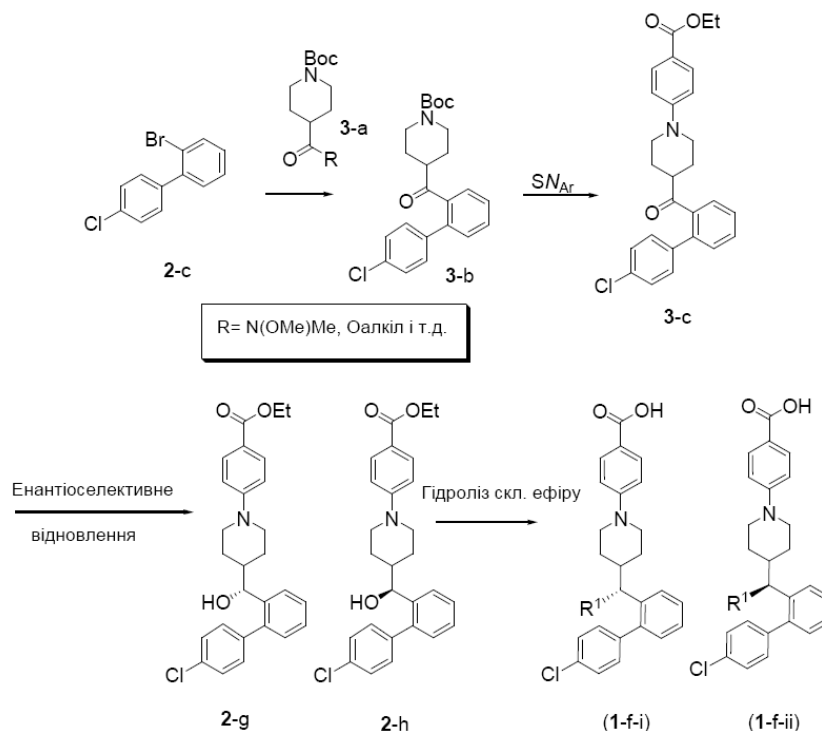
25 [00047] Сполуку формули (2-f) у вигляді суміші енантіомерів одержують за допомогою виконання реакції заміщення, використовуючи сполуку формули (2-e) і пара-заміщену бензоатну сполуку за присутності придатного розчинника і придатної основи. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є триетиламін. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є DIPEA. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В деяких варіантах здійснення, придатною пара-заміщеною бензоатною сполукою є галогенована бензоатна сполука. В деяких варіантах здійснення, придатною галогенованою бензоатною сполукою є p-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOEt.

[00048] Альтернативно, сполуку формули (2-f) одержують з використанням Pd-каталізованого амінування (див. Chem. Sci. 2011, 2, 27 і наведені в ній посилання), використовуючи придатний пара-заміщений бензоат і подальше розділення двох енантіомерів (антиподів), використовуючи умови, подібні описаним в ПРИКЛАДАХ нижче, з утворенням

сполук формул (2-g) і (2-h).  
[00049] Сполуку - карбонову кислоту формули (1-f-i) і/або (1-f-ii) одержують шляхом виконання складноефірного гідролізу на сполуках - складних ефірах формул (2-g) і/або (2-h), використовуючи стандартні умови, відомі середньому спеціалісту в даній галузі техніки, у вигляді суміші енантіомерів, або у вигляді одного енантіомеру.

[00050] Як альтернативний варіант, сполука - карбонова кислота формули (1-f-i) і/або (1-f-ii) може бути одержана відповідно до СХЕМИ 3, що зображена нижче:

СХЕМА 3



[00051] В СХЕМИ 3 вище,  $R^1$  визначений в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00052] Альтернативно, ариллітієву сполуку або відповідний магнієорганічний реагент Грин'єра, описаний В СХЕМИ 2 вище, можна ввести у реакцію з N-захисненою сполукою формули (3-a) із забезпеченням сполуки формули (3-b). Подальшу реакцію заміщення, з використанням сполуки формули (3-b) і пара-заміщеної бензоатної сполуки за присутності придатного розчинника і придатної основи, здійснюють, використовуючи умови, подібні описаним вище для утворення сполуки формули (3-c).

[00053] Виконання енантіоселективного відновлення сполуки формули (3-c): (a) за CBS-умов (Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986); або (b) за умов асиметричного гідрювання Нойорі (Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1993, 56-82.) забезпечить енантіо-збагачені суміші або сполуки формули (2-g), або сполуки формули (2-h). Енантіомерна чистота може бути покращена після перекристалізації із придатного(-их) розчинника(-ів).

[00054] Для енантіоселективного відновлення, перетворення із сполуки формули (3-c) на сполуку формули (2-g) або (2-h) може здійснюватися з використанням придатного каталізатора за присутності придатного борану і придатного розчинника при температурах від приблизно -30 °C до приблизно 60 °C. В деяких варіантах здійснення, придатним каталізатором є (R)-(+)-2-метил-CBS-оксазаборолідин. В деяких варіантах здійснення, придатним каталізатором є (S)-(-)-2-метил-CBS-оксазаборолідин. В деяких варіантах здійснення, придатним бораном є комплекс боран-тетрагідрофуран. В деяких варіантах здійснення, придатним бораном є комплекс боран-диметилсульфід. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є ТГФ.

[00055] Альтернативно, перетворення сполуки формули (3-c) на сполуки формули (2-g) або (2-h) може бути виконано з використанням асиметричного гідрювання Нойорі. Асиметричне гідрювання може здійснюватися з використанням придатного каталізатора і основи за

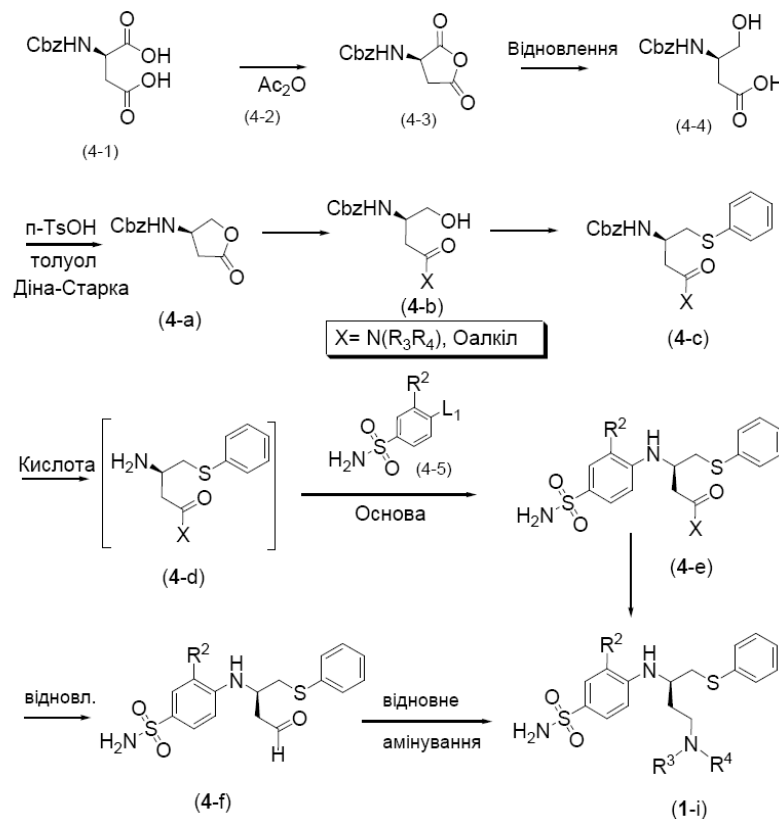
присутності придатної суміші розчинників в атмосфері водню. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є *t*-BuOK. В деяких варіантах здійснення, придатною сумішшю розчинників є *ізо*-PrOH і ДМФА.

[00056] В деяких варіантах здійснення, придатним каталізатором є Ru(хіральний дифосфін)(хіральний амін)Cl<sub>2</sub>, де хіральна дифосфінова частина каталізатора може бути вибрана, без обмеження перерахованим, із S-CIMeOBIPHEP, R-CIMeOBIPHEP, S-Segphos, R-Segphos, R-CTH-Pphos, S-CTH-Pphos, S-BINAP, та R-BINAP; і де хіральна амінна частина каталізатора може бути вибрана, без обмеження перерахованим, із S-Daipen, R-Daipen, S,S-DACH, та R,R-DACH. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою S-CIMeOBIPHEP. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою R-CIMeOBIPHEP. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою S-Segphos. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою R-Segphos. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою S-CTH-Pphos. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою R-CTH-Pphos. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою S-BINAP. В деяких варіантах здійснення, хіральна дифосфінова частина каталізатора являє собою R-BINAP. В деяких варіантах здійснення хіральна амінна частина каталізатора являє собою S-Daipen. В деяких варіантах здійснення хіральна амінна частина каталізатора являє собою R-Daipen. В деяких варіантах здійснення хіральна амінна частина каталізатора являє собою S,S-DACH. В деяких варіантах здійснення хіральна амінна частина каталізатора являє собою R,R-DACH.

[00057] Сполуку - карбонову кислоту формули (1-f-i) і/або (1-f-ii) одержують шляхом виконання складноефірного гідролізу на сполуках – складних ефірах формул (2-g) і/або (2-h), використовуючи стандартні умови, відомі середньому спеціалісту в даній галузі техніки, у вигляді суміші енантіомерів, або у вигляді одного енантіомеру.

[00058] Сульфонамідна сполука (1-і) може бути одержана за допомогою методу, розкритого в даному документі, наприклад, відповідно до СХЕМИ 4, що представлена нижче.

СХЕМА 4



[00059] Як зображено на СХЕМІ 4 вище, X, L<sub>1</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, та R<sup>4</sup> визначені в класах і підкласах, описаних в даному документі.

[00060] Сполука формули (4-3) може бути одержана шляхом циклізації доступної для придбання N-захищеної янтарної кислоти, наприклад, сполуки формули (4-1), та придатного ангідриду кислоти, наприклад, сполуки формули (4-2), використовуючи умови, відомі

середньому спеціалісту в даній галузі техніки. Хемоселективне відновлення сполуки формули (4-3), використовуючи методи, відомі середньому спеціалісту в даній галузі техніки, забезпечить відповідну N-захищену кислоту - сполуку формули (4-4). Лактонову сполуку формули (4-a) одержують шляхом обробки відповідної N-захищеної кислоти - сполуки формули (4-4) придатною органічною кислотою в придатному розчиннику в придатних умовах. В деяких варіантах здійснення, органічна кислота являє собою p-TsOH. В деяких варіантах здійснення, органічна кислота являє собою камфорсульфонову кислоту. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є толуол. В деяких варіантах здійснення, дистиляцію здійснюють з використанням умов Діна-Старка.

[00061] Розкриття кільця здійснюють шляхом реакції лактонової сполуки формули (4-a) за присутності придатного спирту із забезпеченням відповідної складноефірної сполуки (наприклад, коли  $X = OMe$ ), використовуючи умови, відомі середньому спеціалісту в даній галузі техніки. В деяких варіантах здійснення, придатним спиртом є метанол. Альтернативно, розкриття кільця може бути виконано за присутності придатної аміної сполуки (наприклад,  $HN(R_3R_4)$ ) з утворенням відповідного амід, зображеного у вигляді сполуки формули (4-b) В СХЕМІ 4.

[00062] Сполука формули (4-c) може бути одержана шляхом реакції сполуки формули (4-b) за умов реакції Міцунобу за присутності сполуки тіофенолу, придатної фосфінової сполуки, азодикарбонільного реагенту, придатного розчинника, при температурі від приблизно 0 до приблизно 23 °C. В деяких варіантах здійснення, придатним фосфіновою сполукою є триалкілфосфін або триарилфосфін. Ілюстративні триалкілфосфінові сполуки включають, але не обмежуються перерахованим, трибутилфосфін. Ілюстративні триарилфосфінові сполуки включають, але не обмежуються перерахованим, трифенілфосфін. В деяких варіантах здійснення, придатний азодикарбонільний реагент включає, без обмеження перерахованим, діізопропілазодикарбоксилат. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є N,N-диметилформамід. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є дихлорметан.

[00063] Ззахист зі сполуки формули (4-c) знімають, використовуючи придатну кислоту з утворенням сполуки формули (4-d). В деяких варіантах здійснення, придатною кислотою є ТФО. В деяких варіантах здійснення, придатною кислотою є HBr в оцтовій кислоті.

[00064] Сполуку формули (4-d) далі сполучають з аміною сполукою формули (4-5) за присутності придатної основи і придатного розчинника з утворенням сульфонамідної сполуки формули (4-e), наприклад, де  $X = -OAlk$ , при температурі від приблизно 50 °C до приблизно 70 °C. В деяких варіантах здійснення, реакцію здійснюють при температурі приблизно 50 °C. Придатна основа включає, без обмеження перерахованим, DIPEA, триетиламін, N-метилморфолін, або карбонат калію. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є триетиламін. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є карбонат калію. Придатний розчинник включає, без обмеження перерахованим, N,N-диметилформамід.

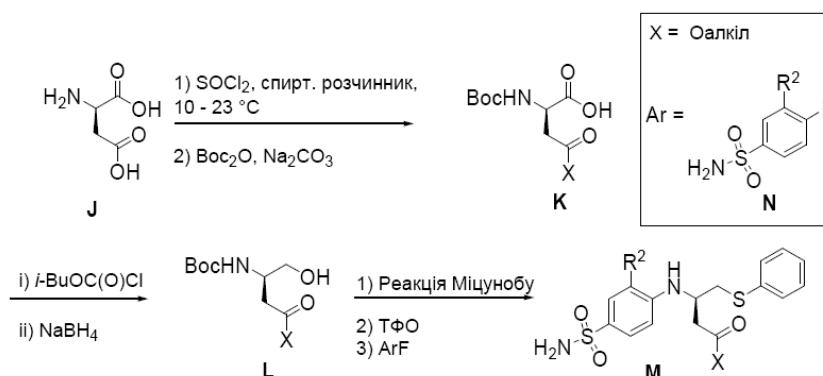
[00065] Коли у сполуці формули (4-e)  $X = N(R_3R_4)$ , відновлення амід здійснюють з використанням придатного відновника в умовах, відомих середньому спеціалісту в даній галузі техніки з утворенням сполуки формули (1-i). В деяких варіантах здійснення, придатним відновником є комплекс боран-тетрагідрофуран.

[00066] Коли у сполуці формули (4-e)  $X = -Oalk$ , реакцію відновлення здійснюють з утворенням відповідної альдегідної сполуки формули (4-f), в умовах, відомих середньому спеціалісту в даній галузі техніки. Відновне амінування сполуки формули (4-f) за присутності аміну  $HNR_3R_4$  з використанням придатного відновника, здійснюють в умовах, відомих середньому спеціалісту в даній галузі техніки з утворенням аміної сполуки формули (1-i). Придатні відновники включають, але не обмежуються перерахованим, ацетоксиборогідрид натрію.

#### СХЕМА 4A

[00067] Альтернативним методом одержання сполуки формули (4-e), як зображено на СХЕМІ 4 вище, є одержання сполуки формули M за допомогою методу, розкритого в даному документі, наприклад, відповідно до СХЕМИ 4A, що представлена нижче.

[00068]



[00069] Як зображено на СХЕМІ 4А, D-аспарагінову кислоту (J) перетворюють на N-Вос захищену сполуку складного метилового ефіру формули (K) шляхом каталізованої кислотою естерифікації за присутності придатного спиртового розчинника з наступним т-бутилкарбоксизахистом вільної групи NH<sub>2</sub>. В деяких варіантах здійснення, придатним спиртовим розчинником є метанол. Стадію 1) проводять за присутності придатного кислотного реагенту при температурі від приблизно -10 °C до приблизно 23° C. В деяких варіантах здійснення, придатний кислотний реагент являє собою тіонілхлорид. В деяких варіантах здійснення, придатним кислотним каталізатором є безводна HCL. В деяких варіантах здійснення, придатним кислотним каталізатором є безводна сірчана кислота. N-Вос захист проводять за присутності ди-трет-бутил дикарбонату (Boc<sub>2</sub>O) за присутності придатної основи, такої як карбонат калію, та за присутності придатної суміші розчинників. Ілюстративні суміші розчинників включають, але не обмежуються перерахованим, суміші етилацетат/вода, діоксан/вода, або тетрагідрофуран/вода. В деяких варіантах здійснення, реакційна температура введення N-Вос захисту становить приблизно від 0° C до приблизно 23° C. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є бікарбонат натрію. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є карбонат натрію.

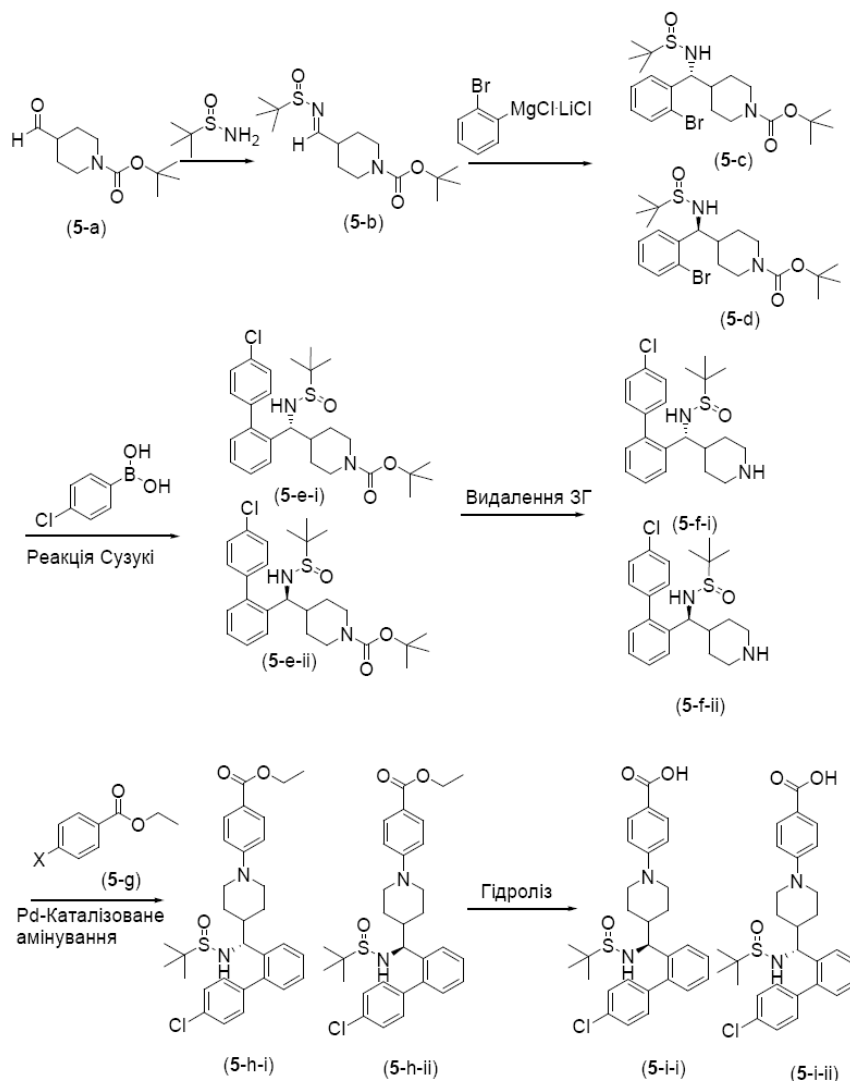
[00070] N-Вос захищений складний алкіловий ефір (K) перетворюють на первинний спирт (L) шляхом перетворення кислотного фрагмента (K) в змішаний ангідрид і наступного відновлення до відповідного спирту. Перетворення (K) на змішаний ангідрид проводять за присутності придатної основи. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є N-метилморфолін. В деяких варіантах здійснення, придатним алкілхлорформіатом є ізобутилхлорформіат. В деяких варіантах здійснення, придатна температура становить від приблизно -20 °C до приблизно 0 °C. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є тетрагідрофуран. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є 1,2-диметоксіетан або діетиловий ефір. В деяких варіантах здійснення, використовують придатну основу, таку як триетиламін або N,N-діізопропілетиламін. В деяких варіантах здійснення, придатним алкілхлорформіатом є етилхлорформіат. В деяких варіантах здійснення, придатним ацилхлоридом є півалоїлхлорид. Відновлення змішаного ангідриду проводять шляхом додавання придатного відновника, такого як борогідрид натрію, використовуючи придатний співрозчинник, такий як метанол, при температурі від приблизно -10 до приблизно 0 °C. В деяких варіантах здійснення придатний співрозчинник являє собою воду. В деяких варіантах здійснення придатний співрозчинник являє собою етанол. В деяких варіантах здійснення, кислоту перетворюють безпосередньо на спирт, використовуючи придатний реагент, такою як комплекс боран-тетрагідрофуран в тетрагідрофурані при температурі, такий як від 0 до 23 °C.

[00071] Спирт (L) перетворюють на сульфонамід (M), використовуючи умови реакції Міцунобу з наступним видаленням Вос захисної групи за кислотних умов і наступним додаванням до арилфториду (N). Реакцію Міцунобу проводять за присутності тіофенолу, придатного триалкіл- або триарилфосфіну, такого як трибутилфосфін, та придатного азодикарбонільного реагенту, такого як азодикарбонільдипіперидин при температурі від приблизно 0 до приблизно 23 °C, використовуючи придатний розчинник, такий як тетрагідрофуран. В деяких варіантах здійснення, придатним триарилфосфіном є трифенілфосфін. В деяких варіантах здійснення, придатним азодикарбонільний реагент являє собою діізопропілазодикарбоксилат. В деяких варіантах здійснення, придатним розчинником є ефір, N,N-диметилформамід, або дихлорметан. Видалення Вос захисної групи проводять з використанням придатної кислоти, такою як трифтороцтова кислота, сірчана кислота або соляна кислота, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, діоксан, або вода при 23 °C. В деяких варіантах здійснення, реакцію зняття захисту проводять при температурі от 0 до 23 °C. Сиру речовину, позбавлену захисту, потім додають безпосередньо до арилфториду (N) за

присутності придатної основи, такої як N,N-діізопропіламін, за присутності придатного розчинника, такого як N,N-диметилформамід при температурі, такою як 50 °С. В деяких варіантах здійснення, придатною основою є триетиламін або карбонат калію. В деяких варіантах здійснення, придатна температура становить від 50 до 70 °С.

5 [00072] Карбонова кислота формул (5-i-i) і/або (5-i-ii) може бути одержана за допомогою методу, розкритого в даному документі, наприклад, відповідно до СХЕМИ 5, що представлена нижче.

## СХЕМА 5



10 [00073] Альдегід (5-a) перетворюють на сульфінілімін (5-b), використовуючи рацемічну 2-метилпропан-2-сульфінамідну допоміжну групу і придатний кислотний каталізатор в придатному розчиннику (Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984). В деяких варіантах здійснення, допоміжна група являє собою (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід. В деяких варіантах здійснення, допоміжна група являє собою (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід. В деяких варіантах здійснення, кислотний каталізатор являє собою безводний сульфат міді(II). В деяких варіантах здійснення, придатним кислотним каталізатором є етилат титану (IV). Перетворення здійснювали при температурі від приблизно 0 до приблизно 60 °С, використовуючи придатний розчинник. В деяких варіантах здійснення, придатний розчинник являє собою дихлорметан. В деяких варіантах здійснення, придатний розчинник являє собою тетрагідрофуран.

[00074] Сульфінілімін (5-b) вводять у реакцію з реагентом Грин'єра, утвореним відповідно до методики, що описана в Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3333, при температурі від приблизно -20 °С до приблизно 0 °С, в придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані) із забезпеченням сульфінамідної сполуки формули (5-c) і/або (5-d).

25 [00075] Сполуку формули (5-e-i) і/або (5-e-ii) одержують шляхом виконання реакції Сузукі на сполуці формул (5-c) і/або (5-d) в умовах, відомих середньому спеціалісту в даній галузі техніки



(див. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4685; i Nature Protocols 2007, 2, 3115. Aldrichimica Acta 2006, 39, 17). В деяких варіантах здійснення, придатним лігандом для реакції є дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл. В деяких варіантах здійснення, придатним джерелом паладію є трис(добензиліденацетон)дипаладій(0). В деяких варіантах здійснення придатною основою є трикалій фосфат.

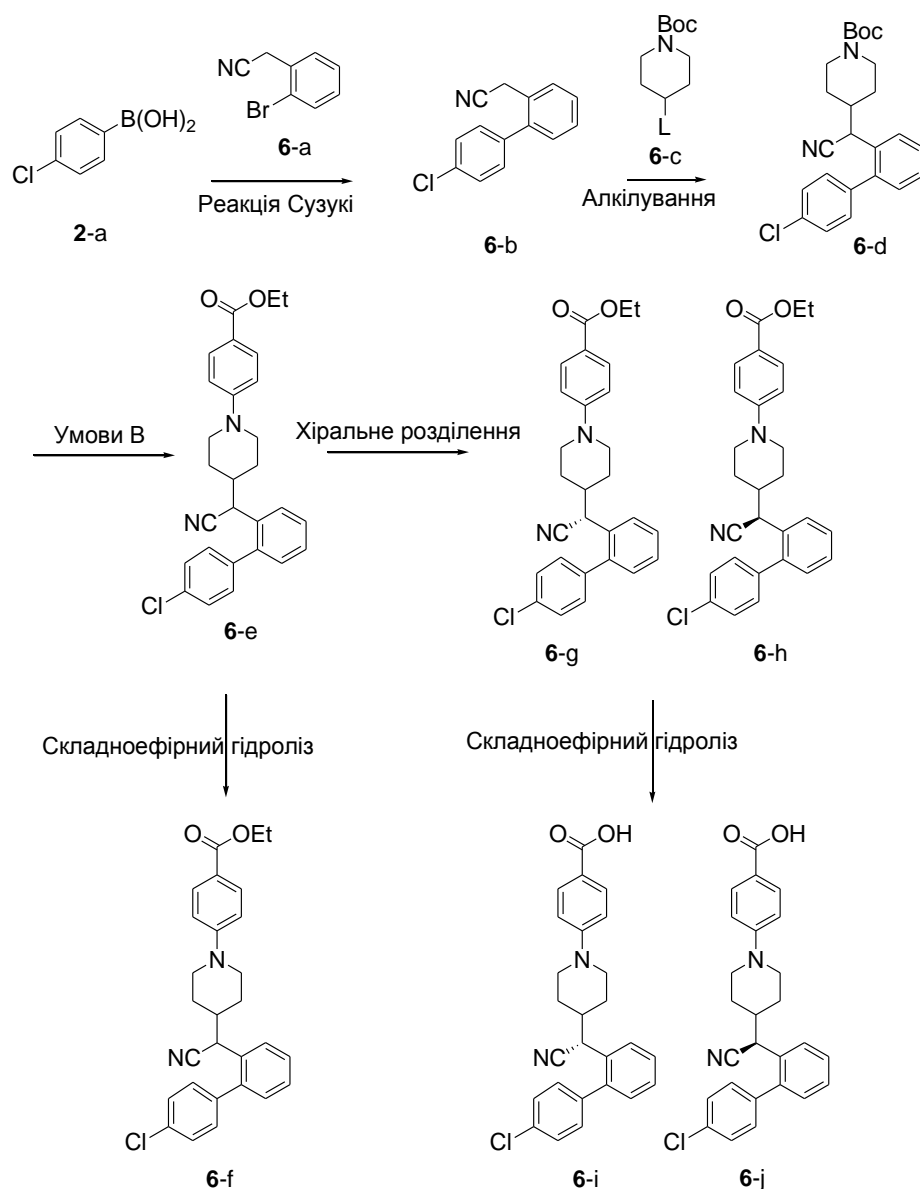
[00076] Сполуку формули (5-f-i) і/або (5-f-ii) одержують шляхом хемоселективного видалення Вос групи сполуки формули (5-e-i) і/або (5-e-ii) за присутності кислотонестійкої t-Bu сульфінамідної групи. В деяких варіантах здійснення, перетворення проводять за присутності придатної кислоти, такої як ТФО, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі, що змінюється від приблизно 0 до приблизно 23 °C.

[00077] Сполуку формули (5-h-i) і/або (5-h-ii) одержують шляхом виконання Pd-каталізованої реакції амінування на сполуці формули (5-f-i) і/або (5-f-ii) за присутності сполуки формули (5-g) в умовах, відомих середньому спеціалісту в даній галузі техніки (див. Chem. Sci. 2011, 2, 27, та наведені в ній посилання). В деяких варіантах здійснення, використовують придатний попередньо утворений аддукт каталізатор : ліганд, такий як аддукт хлор(2-дициклофосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]Pd(II) метилбутил. В деяких варіантах здійснення, додають додатковий дициклогексил(2'6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)фосфін. В деяких варіантах здійснення використовують придатну основу, в тому числі, але не обмежуючись, карбонат цезію. Перетворення здійснюють при температурах, що змінюються від приблизно 80 до приблизно 120 °C.

[00078] Сполуку формули (5-i-i) і/або (5-i-ii) одержують шляхом виконання складноефірного гідролізу на сполуці формули (5-h-i) і/або (5-h-ii), використовуючи стандартні умови, відомі середньому спеціалісту в даній галузі техніки, у вигляді суміші діастереоізомерів, або у вигляді одного діастереоізомера.

[00079] В окремих варіантах здійснення, карбонову кислоту (6-f), (6-i) і (6-j) одержують відповідно до СХЕМИ 6.

СХЕМА 6

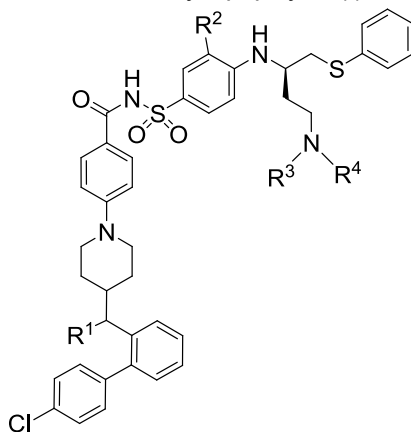


### III. СПОЛУКИ ДАНОГО ВИНАХОДУ

[00080] Сполуки, забезпечені даним винаходом, включають сполуки, описані загалом вище, та додатково ілюструються усіма класами, підкласами і типами кожної із цих сполук, розкритих в цьому документі.

5

[00081] Даний винахід відноситься до сполук формули (I):



Формула (I)

і/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:  
R<sup>1</sup> вибирають із -CN, -OR<sup>1a</sup>, та -N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>;

10

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-C(O)CH_2NH_2$ ,  $-C(O)CH_2NHCH_3$ , й коли  $R^1$  означає  $-OR^{1a}$ , то  $R^{1a}$  додатково вибирають із  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$  та  $-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

5  $R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

$R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ .

10 або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

i) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

15 ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;

$R^{40*}$  означає  $C_{1-4}$ алкіл і  $-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$ , де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$ ,  $-N(R^{40a})_2$ ,  $-CH_2OR^{5a}$ ,  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ,

$-OP(=O)(OH)_2$ , та  $-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

20  $R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із H і  $C_{1-3}$ алкілу;

$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу; та

$R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$ , та  $-N(R^m)_2$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу.

25 [00082] Додатковими варіантами здійснення винаходу є наступні. Ці додаткові варіанти здійснення відносяться до сполук формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) і їх фармацевтично-прийнятних солей. Такі окремі замісники можуть використовуватися, в відповідних випадках, з будь-яким із визначень, пунктів формули винаходу або варіантів здійснення, визначених вище або нижче.

30 [00083] В деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), і/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:

$R^1$  вибирають із  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ , та  $-N(R^{1a})_2$ ;

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-C(O)CH_2NH_2$ , та  $-C(O)CH_2NHCH_3$ ;

$R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

35  $R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ .

40 або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

i) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

45 ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;

$R^{40*}$  означає  $C_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$ ,  $-N(R^{40a})_2$ ,  $-CH_2OR^{5a}$ ,  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ;

$R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із H і  $C_{1-3}$ алкілу;

$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу; та

50  $R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$ , та  $-N(R^m)_2$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу.

[00084] В деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), і/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:

$R^1$  вибирають із  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ , та  $-N(R^{1a})_2$ ;

55  $R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-C(O)CH_2NH_2$ ,  $-C(O)CH_2NHCH_3$ , й коли  $R^1$  означає  $-OR^{1a}$ , то  $R^{1a}$  додатково вибирають із

$-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$  та

$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

$R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

60  $R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або

декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із Н і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

i) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;

$R^{40*}$  вибирають із  $C_{1-4}$ алкілу і  $-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$ , де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$ ,  $-N(R^{40a})_2$ ,  $-CH_2OR^{5a}$ ,  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ,

$-OP(=O)(OH)_2$ , та  $-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

$R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із Н і  $C_{1-3}$ алкілу;

$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із Н і  $C_{1-4}$ алкілу; та

$R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$ , та  $-N(R^m)_2$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із Н і  $C_{1-4}$ алкілу;

й де принаймні один  $R^1$ ,  $R^3$ , або  $R^4$ , містить групу  $-P(=O)-$ .

[00085] В деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), i/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:

$R^1$  вибирають із  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ , та  $-N(R^{1a})_2$ ;

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із Н,  $C_1$ алкілу,  $-C(O)CH_2NH_2$ , та

$-C(O)CH_2NHCH_3$ ;

$R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

$R^3$  вибирають із  $C_{1-2}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із  $C_{1-2}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

i) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;

$R^{40*}$  вибирають із  $C_{2-3}$ алкілу, де зазначений  $C_{2-3}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$ ,  $-CH_2OR^{5a}$ , та  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ;

$R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із Н і  $C_2$ алкілу;

$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно означає Н; та

$R^a$  вибирають із галогену і  $-OR^m$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно означає Н.

[00086] В деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), i/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:

$R^1$  означає  $-OR^{1a}$ ;

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із Н, та  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,

$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$  і  $-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

$R^2$  означає  $-S(O)_2CF_3$ ;

$R^3$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

i) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;

$R^{40*}$  означає  $-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OP(=O)(OH)_2$  і  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ;

$R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із Н і  $C_2$ алкілу;

$R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$ , та  $-N(R^m)_2$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу.

[00087] В деяких варіантах здійснення, даний винахід відноситься до сполук формули (I), і/або їх фармацевтично-прийнятних солей, де:

$R^1$  означає  $-OH$ ;

$R^2$  означає  $-S(O)_2CF_3$ ;

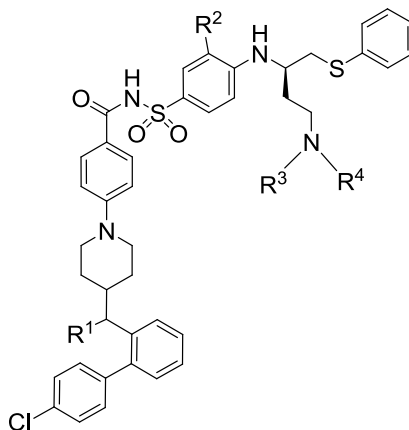
$R^3$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$  і  $-OP(=O)(OH)_2$ ; та

$R^{40a}$  означає H.

[00088] В окремих варіантах здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I):



Формула (I)

і/або її фармацевтично-прийнятні солі, де:

$R^1$  вибирають із  $-CN$ ,  $-OR^{1a}$ , та  $-N(R^{1a})_2$ ;

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу;

$R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

$R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де:

i) згадане 5- або 6-членне кільце не являє собою морфоліно;

ii) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене за вуглицем одним або декількома  $R^{40}$ ; та

iii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить фрагмент  $-NH-$ , то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  означає  $C_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

$R^{40}$  вибирають із  $-OR^{40a}$  і  $-N(R^{40a})_2$ ;

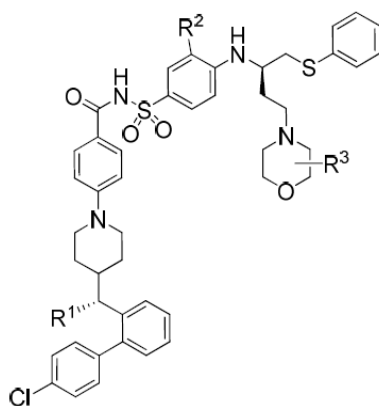
$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу; та

$R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$ , та  $-N(R^m)_2$ ; та

$R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу.

[00089] В окремих варіантах здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I-c):

[00090] В окремих варіантах здійснення, сполуки, забезпечені даним винаходом, мають структуру, визначену в Формулах (I-d) і/або (I-e):



[00099] Як загалом визначено вище,  $R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ -алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ -алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ .

[000100] В одному аспекті,  $R^3$  вибирають із  $-\text{CH}_2\text{OR}^{3a}$  і  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ .

[000101] В деяких варіантах здійснення,  $R^3$  вибирають із  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{3a})_2$ . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає метил. В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає метил, необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає етил, необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає етил. В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  означає  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

[000102] ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ  $R^{3a}$

В одному аспекті,  $R^{3a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $\text{C}_{1-3}$ алкілу. В деяких варіантах здійснення,  $R^{3a}$  означає етил.

[000103] ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ  $R^4$

[000104] Як загалом визначено вище,  $R^4$  вибирають із H і  $\text{C}_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $\text{C}_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ .

[000105] В деяких варіантах здійснення,  $R^4$  означає H. В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає метил. В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає метил, необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає етил, необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає етил. В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . В деяких варіантах здійснення  $R^4$  означає  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

[000106] ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ  $R^3$  і  $R^4$

[000107] В одному аспекті,  $R^3$  означає  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $\text{C}_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;  $R^4$  означає  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $\text{C}_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ; і  $R^{40}$  означає  $-\text{OH}$ .

[000108] В іншому аспекті,  $R^3$  вибирають із метилу і етилу, де згаданий метил та етил необов'язково заміщені одним або декількома  $R^{40}$ ;  $R^4$  означає етил, де згаданий етил, необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ; і  $R^{40}$  означає  $-\text{OH}$ .

[000109] В іншому аспекті,  $R^3$  вибирають із метилу, етилу, та 2-гідроксietiлу; і  $R^4$  вибирають із метилу і 2-гідроксietiлу.

[000110] В іншому аспекті,  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де:

i) згадане 5- або 6-членне кільце не являє собою морфоліно;

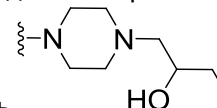
ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить фрагмент  $-\text{NH}-$ , то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40}$ ;  $R^{40}$  означає  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $\text{C}_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ; і  $R^a$  у кожному випадку незалежно вибирають із галогену і  $-\text{OH}$ .

[000111] В іншому аспекті,  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперазин-1-ільне кільце, де згадане піперазин-1-ільне кільце необов'язково заміщене за азотом за допомогою  $R^{40}$ ;  $R^{40}$  означає  $\text{C}_{1-4}$ алкіл, де згаданий  $\text{C}_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ; і  $R^a$  у кожному випадку незалежно вибирають із галогену і  $-\text{OH}$ .

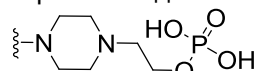
[000112] В іншому аспекті,  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперазин-1-ільне кільце, де згадане піперазин-1-ільне кільце необов'язково заміщене за азотом за допомогою  $R^{40}$ ;  $R^{40}$  вибирають із етилу і пропілу, де згаданий етил і пропіл необов'язково заміщені одним або декількома  $R^a$ ; і  $R^a$  у кожному випадку незалежно вибирають із фтору і  $-\text{OH}$ .

[000113] В іншому аспекті,  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють член, вибраний із 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-ілу і 4-(2-гідроксietiл)піперазин-1-ілу.

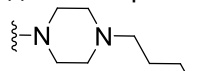
[000114] В деяких варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл. В деяких варіантах здійснення



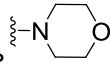
$R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

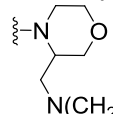


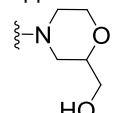
В деяких варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони

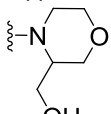


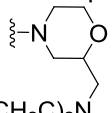
приєднані, утворюють  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом

азоту, до якого вони приєднані, утворюють . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$

разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють . В деяких варіантах

здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,

5 утворюють . В деяких варіантах здійснення  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони

приєднані, утворюють   $(H_3CH_2C)_2N$ .

[000115] ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ  $R^1$ ,  $R^2$ , та  $R^3$

10 [000116] В одному аспекті,  $R^1$  вибирають із -OH і -CN;  $R^2$  вибирають із -NO<sub>2</sub> і -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  вибирають із -CH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup> і -CH<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>; і  $R^{3a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і C<sub>1-3</sub>алкілу.

[000117] В іншому аспекті,  $R^1$  вибирають із -OH і -CN;  $R^2$  вибирають із -NO<sub>2</sub> і -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  вибирають із -CH<sub>2</sub>OH і -CH<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>; і  $R^{3a}$  означає етил.

[000118] ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , та  $R^4$

15 [000119] В одному аспекті,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  вибирають із -N(O)<sub>2</sub> і -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  означає C<sub>1-4</sub>алкіл, де згаданий C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;  $R^4$  означає C<sub>1-4</sub>алкіл, де згаданий C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ; або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де:

20 i) згадане 5- або 6-членне кільце не являє собою морфоліно;  
ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить фрагмент -NH-, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40}$ ;

$R^{40}$  означає C<sub>1-4</sub>алкіл, де згаданий C<sub>1-4</sub>алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;  $R^{40}$  означає -OH; і  $R^a$  у кожному випадку незалежно вибирають із галогену і -OH.

25 [000120] В іншому аспекті,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  вибирають із -N(O)<sub>2</sub> і -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  вибирають із метилу, етилу, та 2-гідроксietiлу;  $R^4$  вибирають із метилу і 2-гідроксietiлу;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперазин-1-ільне кільце, де згадане піперазин-1-ільне кільце необов'язково заміщене за азотом за допомогою  $R^{40}$ ;  $R^{40}$  вибирають із етилу і пропілу, де згаданий етил і пропіл необов'язково заміщені одним або декількома  $R^a$ ; і  $R^a$  у кожному випадку незалежно вибирають із фтору і -OH.

30 [000121] В деяких варіантах здійснення,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  означає -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  означає метил; і  $R^4$  означає -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

[000122] В деяких варіантах здійснення,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  означає -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  означає етил; і  $R^4$  означає -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

35 [000123] В деяких варіантах здійснення,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  означає -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  означає -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>; і  $R^4$  означає етил.

[000124] В деяких варіантах здійснення,  $R^1$  означає -OH;  $R^2$  означає -S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  $R^3$  означає -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>; і  $R^4$  означає метил.

[000125] В одному аспекті забезпечують сполуку, вибрану із:

40 [000126] 4-(4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-гідроксietiл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;

[000127] 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензаміду;

45 [000128] 4-(4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(2-гідроксietiл)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;



[000129] 4-(4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамідю;

5 [000130] N-(4-4-(біс(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензаміду; та

[000131] 4-(4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((2R)-4-(4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;

і/або її фармацевтично-прийнятну сіль.

[000132] В іншому аспекті, забезпечують сполуку, вибрану із:

[000133] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензамід;

15 [000134] 4-{4-[(R)-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[[ (2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;

[000135] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-нітрофеніл)сульфоніл]бензаміду;

20 [000136] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[[[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно]-3-нітрофеніл]сульфоніл]бензаміду;

[000137] 4-{4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензамід;

25 [000138] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;

[000139] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-(морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-

30 [(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;  
[000140] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{{(2R)-4-[(3S)-3-  
{діетиламіно}метил}морфолін-4-іл)-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл}аміно)-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;

[000141] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[[{(2R)-4-[(3S)-3-{діетиламіно}метил]морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;

[000142] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-{(3R)-3-{[діетиламіно]метил}морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-{(трифторметил)сульфоніл}феніл)сульфоніл]бензамід;

40 [000143] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-{(3R)-3-{[діетиламіно]метил}морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно}-3-{(трифторметил)сульфоніл}феніл)сульфоніл]бензамід;

[000144] 4-{4-[(S)-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-N-[(4-{[(2R)-4-{(2R)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-

45 [(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;  
[000145] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(2R)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-

[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;  
[000146] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-{[(2S)-2-

50 (гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;  
[000147] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-{[(2R)-4-{[(2S)-2-

(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл]сульфоніл]бензаміду;

55 [000148] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[[{(2R)-4-[(3R)-3-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл]аміно}-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензамід;

[000149] 4-{4-[(R)-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-N-[(4-{[(2R)-4-{(3R)-3-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно}-3-

60 [(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;

- [000150] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(3S)-3-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000151] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(3S)-3-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000152] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(2S)-2-[(діетиламіно)метил]морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000153] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(2S)-2-[(діетиламіно)метил]морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000154] 4-{4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(2R)-2-[(діетиламіно)метил]морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду; та
- [000155] 4-{4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл}-N-[(4-[(2R)-4-[(2R)-2-[(діетиламіно)метил]морфолін-4-іл]-1-(фенілсульфаніл)бутан-2-іл)аміно]-3-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)сульфоніл]бензаміду,
- i/або її фармацевтично-прийнятну сіль.
- [000156] В іншому аспекті, забезпечують сполуку, вибрану із:
- [000157] 4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(R)-4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000158] 4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(S)-4-(2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000159] 4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(R)-4-(2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000160] 4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(S)-4-(2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000161] 4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(S)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000162] 4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000163] 4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(S)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000164] N-(4-[(R)-4-(біс(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл)-4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)бензаміду;
- [000165] 4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(R)-4-(4-[(R)-3-фтор-2-гідроксипропіл]піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000166] 4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)-N-(4-[(R)-4-(4-[(S)-3-фтор-2-гідроксипропіл]піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)феніл)сульфоніл]бензаміду;
- [000167] 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) біс(дигідрофосфату);
- [000168] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-[(R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфату;
- [000169] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфату;
- [000170] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-[(S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-

- іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфату;  
[000171] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
5 (фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфату;  
[000172] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфату;  
[000173] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
10 (фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфату;  
[000174] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфату;  
15 [000175] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоіл)сульфамоіл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-  
(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфату;  
[000176] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
20 (трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000177] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000178] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
25 (трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000179] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000180] 4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
30 [000181] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-2-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000182] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-2-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
35 (трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000183] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
40 [000184] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000185] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоіл)феніл)піперидин-4-іл)метил  
45 діетилфосфату;  
[000186] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоіл)феніл)піперидин-4-іл)метилметилгідрофосфату;  
[000187] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
50 [000188] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(2-(метиламіно)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
[000189] 4-(4-((R)-(2-аміноацетамідо)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
55 [000190] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;  
і/або її фармацевтично-прийнятну сіль.  
[000191] Ілюстративні сполуки даного винаходу включають:  
60 [000192] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-

[illegible]

[illegible]



іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)піперазин-1-іл)етилдигідрофосфат

[000256] ди-трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-

5 іл)метокси)метилфосфат;

[000257] трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-

іл)метокси)метилгідрофосфат;

10 [000258] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил діетилфосфат, хлористоводневу сіль;

[000259] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метилметилгідрофосфат, хлористоводневу сіль;

15 [000260] ди-трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилфосфат; та

20 [000261] трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилгідрофосфат.

[000262] В іншому аспекті, забезпечують сполуку, вибрану із:

25 [000263] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;

[000264] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду;

30 [000265] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфату; та

35 [000266] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфату.

і/або її фармацевтично-прийнятну сіль.

40 [000267] Визначені ілюстративні сполуки, описані в даному документі, наведені в ПРИКЛАДАХ нижче. Спеціалісти в даній галузі техніки розуміють, що сполуки, описані в даному документі, включаючи сполуки, наведені в ПРИКЛАДАХ, можуть зустрічатися у вільній, несольовій формі, або можуть зустрічатися у вигляді солей.

[000268] Відомо, що будь-який варіант здійснення, описаний в даному документі, може бути скомбінований з будь-яким іншим придатним варіантом здійснення, описаним в даному документі, із забезпеченням додаткових варіантів здійснення. Наприклад, різні варіанти здійснення замісників  $R^1$  можуть бути скомбіновані з різними варіантами здійснення замісників  $R^2$  і  $R^3$ ; різні варіанти здійснення замісника  $R^2$  можуть бути скомбіновані з різними варіантами здійснення замісників  $R^1$  і  $R^3$ ; і різні варіанти здійснення замісника  $R^3$  можуть бути скомбіновані з різними варіантами здійснення замісників  $R^1$  і  $R^2$ . Спеціаліст в даній галузі техніки розуміє, що будь-яка комбінація замісників, або групи замісників, розглядається як така, що входить до рамок даного винаходу.

50 [000269] Сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) можуть утворювати стабільні фармацевтично-прийнятні солі з кислотою або основою або цвітер-іони, й у таких випадках може бути доцільним введення сполуки у вигляді солі або цвітер-іона. Солі або основи сполук формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) можуть бути одержані при виділенні або при наступній очистці сполук. Сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) містять принаймні один 55 здатний протонуватися атом азоту й, відповідно, здатні формувати солі з кислотою або основою, наприклад, у співвідношенні від приблизно 1 до приблизно 3, від приблизно 1.1 до приблизно 3, від приблизно 1.2 до приблизно 3, від приблизно 1.3 до приблизно 3, від приблизно 1.4 до приблизно 3, від приблизно 1.5 до приблизно 3, від приблизно 1.6 до приблизно 3, від приблизно 1.7 до приблизно 3, від приблизно 1.8 до приблизно 3, від 60 приблизно 1.9 до приблизно 3, від приблизно 2.0 до приблизно 3, від приблизно 2.1 до

приблизно 3, від приблизно 2.2 до приблизно 3, від приблизно 2.3 до приблизно 3, від приблизно 2.4 до приблизно 3, від приблизно 2.5 до приблизно 3, від приблизно 2.6 до приблизно 3, від приблизно 2.7 до приблизно 3, від приблизно 2.8 до приблизно 3, або від приблизно 2.9 до приблизно 3 еквівалентів кислоти або основи на еквівалент сполуки.

5 [000270] Солі можуть утворюватися звичайними способами, такими як взаємодія продукту у вигляді вільної основи з одним або декількома еквівалентами придатної кислоти в розчиннику або середовищі, в якому сіль нерозчинна, або в розчиннику, такому як вода, який вилучається в вакуумі або за допомогою ліофілізації, або шляхом обміну аніонів існуючої солі на інший аніон на придатній іонообмінній смолі.

10 [000271] Сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для інгібування Bcl-2 і Bcl-X<sub>L</sub> активності. Сполуки також придатні для лікування всіх типів раку, таких як нейробластома, карцинома кишечника, така як карцинома прямої кишки, карцинома обідкової кишки, родинна аденоматозна поліпозна карцинома і спадкова неполіпозна колоректальна карцинома, езофагеальна карцинома, карцинома губи, карцинома гортані, карцинома гортаноглотки, карцинома язика, карцинома слинної залози, карцинома шлунку, аденокарцинома, медулярна карцинома щитовидної залози, папілярна карцинома щитовидної залози, карцинома нирки, паренхіматозна карцинома нирки, карцинома яєчника, карцинома шийки матки, карцинома тіла матки, карцинома ендометрію, карцинома хоріону, карцинома підшлункової залози, карцинома передміхурової залози, карцинома яєчка, карцинома молочної залози, карцинома сечових шляхів, меланома, пухлини головного мозку, такі як гліобластома, астроцитом, менінгіома, медулобластома і периферичні нейроектодермальні пухлини, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, дифузійна В-великоклітинна лімфома (DLBCL), фолікулярна лімфома (FL), лімфома із клітин мантиї (MCL), лімфома із клітин зони мантиї (MZL), волосняноклітинний лейкоз (HCL), вузлова Т-клітинна лімфома (PTCL), лімфома Беркїту, гострий лімфолейкоз (ALL), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL/SLL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), Т-клітинний лейкоз - лімфома дорослих, гепатоцелюлярна карцинома, карцинома жовчного міхура, бронхіальна карцинома, дрібноклітинна карцинома легені, недрібноклітинна карцинома легені, множинна мієлома, базаліома, тератома, ретинобластома, хороїдальна меланома, семинома, рабдоміосаркома, краніофарингіома, остеосаркома, хондросаркома, міосаркома, ліпосаркома, фібросаркома, пухлина Юїнга і плазмоцитом.

30 [000272] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для лікування неходжкінської лімфоми. В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для лікування CLL. В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для лікування недрібноклітинного раку легені (NSCLC). В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для лікування дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL). В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатні для лікування раку передміхурової залози.

40 [000273] Сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) також будуть придатними як стандарти і реагенти для визначення здатності потенціальних фармацевтичних препаратів інгібувати білки, що містять BH-3, зокрема BCL2 родини. Це може забезпечуватися в комерційних наборах, які включають сполуку даного винаходу.

45 [000274] Сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), як було показано, інгібують Bcl-2 і Bcl-X<sub>L</sub> активність, що продемонстровано аналізом на основі опису, наведеного нижче. Хоча фармакологічні властивості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) можуть змінюватися в залежності від змін в структурі, типові сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) мають Bcl-2 і Bcl-X<sub>L</sub> інгібувальні активності при концентраціях IC<sub>50</sub> (концентрації, за допомогою яких досягається 50% інгібування) або дозах на рівні нижче 10 нм.

50 [000275] Наступні *in vitro* аналізи зв'язування і клітинні аналізи можуть використовуватися для визначення активності і особливостей сполук даного винаходу відносно приєднання до Bcl-2 і інгібування функціонування Bcl-2 в клітині.

А. Bcl-2 Аналіз(и) зв'язування

55 [000276] Bcl-x<sub>L</sub> і Bcl-2 FP зв'язувальна здатність сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) може бути визначена з використанням ряду відомих методів. Одним таким аналізом є чутливий, кількісний *in vitro* аналіз зв'язування з використанням поляризації флуоресценції ("FP"), описаний дослідниками Wang, J.-L.; Zhang, Z.-J.; Choksi, S.; Sjam, S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502).

60 [000277] Крім того, зв'язувальну здатність сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d)



i/або (l-e) до Bcl-2 білку in vitro визначали аналізом конкурентного зв'язування на основі поляризації флуоресценції. Наприклад, аналізи поляризації флуоресценції ("FP") можуть бути розроблені з використанням с-термінальної 6XHIS міченої Bcl-2 (aa 1-204) і С-термінальної 6XHIS міченої Bcl-X<sub>L</sub> (aa 1-209). Індикатором може бути синтетичний пептид BH-3 пептиду Bim, кон'югований з флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC-DLRPEIRIAQELRRIGDEFNETYTRR). Розведення або Bcl-2 (1.3 нМ), або Bcl-X<sub>L</sub> (0.8 нМ) можуть бути добавлені в серійні розведення антагоністу і інкубовані протягом одного часу перед додаванням 2 нМ флуоресціюючого пептиду - індикатора (Anaspec, Фрімонт, Каліфорнія) в буфері для аналізу. Кінцевий буфер для аналізу може містити 20 мМ HEPES, pH 7.5, 1 мМ DTT, 0.005% Tween-20 і 50 мМ NaCl. Зразки можна зчитувати після 20 хвилин інкубування. Значення поляризації флуоресценції можна виразити у вигляді функції концентрації антагоніста.

[000278] При виконанні дослідження - FP аналізу на основі FP аналізу, описаного вище, була виміряна інгібувальна активність наступних прикладів в формі значень IC<sub>50</sub> (мкМ), які наведені в Таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1

Приклад	Bcl-X <sub>L</sub> FP аналіз IC <sub>50</sub> (мкМ)	Bcl-2 FP аналіз IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0.001	<0.001
2	0.001	0.0003
3	0.001	<0.0003
4	0.0008	0.0005
5	0.001	0.0008
6	0.002	0.001
7	0.001	0.002
8	0.001	0.0009
9	0.001	0.0009
10	0.001	0.0007
11	0.003	0.004
12	0.003	0.003
13	0.015	0.016
14	0.078	0.253
15	0.001	0.003
16	0.001	0.0008
17	0.001	0.002
18	0.002	0.007
19	0.008	1.195
20	0.001	0.0003
21	0.0005	0.0003
22	0.003	0.0006
23	0.001	0.001
24	0.002	0.0004
25	0.002	0.0004
26	0.0005	0.0004
27	NT	NT
28	0.002	0.004
29	0.012	0.03
30	0.001	0.001
31	NT	NT
32	NT	NT
33	0.033	0.03
34	0.019	0.027
35	0.022	0.038
36	0.018	0.024

#### А. Клітинні аналіз(-и)

[000279] Окремі сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) i/або (I-e) можна досліджувати в клітинних аналізах з використанням Bcl-2 і Bcl-X<sub>L</sub> залежних клітинних ліній для визначення, чи індукується апоптоз, коли клітинні лінії обробляють такими сполуками. Ілюстративні клітинні лінії

включають FDCP-1 клітинну лінію, трансфіковану і надекспресуючу Bcl-2, та FDCP-1 клітинну лінію, трансфіковану і надекспресуючу Bcl-X<sub>L</sub>.

[000280] В даному описі приставка C<sub>x-y</sub>, в тому смислі, в якому вона використовується в термінах, таких як C<sub>x-y</sub>алкіл і подібних (де x і y є цілими числами) вказує область числових значень атомів вуглецю, які присутні в групі; наприклад, C<sub>1-4</sub>алкіл включає C<sub>1</sub>алкіл (метил), C<sub>2</sub>алкіл (етил), C<sub>3</sub>алкіл (пропіл і ізопропіл) і C<sub>4</sub>алкіл (бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, та т-бутил).

[000281] Сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) мають хіральні центри, та таким чином, існують у вигляді стереоізомерів. Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі стереоізомери, включаючи енантіомери і діастереоізомери, а також суміші цих енантіомерів, і/або суміші цих діастереоізомерів. Оскільки сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), можуть існувати в оптично активних або рацемічних формах, винахід включає в своє визначення будь-яку таку оптично активну або рацемічну форму, яка має вищезгадану активність. Даний винахід охоплює всі такі стереоізомери, які мають активність, визначену в даному документі. За всім обсягом даної заявки, назва продукту даного винаходу, де абсолютна конфігурація асиметричного центру не зазначена, призначена для охоплення індивідуальних стереоізомерів, а також сумішей стереоізомерів.

[000282] Синтез оптично активних форм можна проводити за допомогою стандартних методик органічною хімії, добре відомих в даній галузі, наприклад за допомогою синтезу із оптично активних вихідних речовин або шляхом розщеплення рацемічної форми. Рацемати можуть бути розділені на індивідуальні енантіомери, використовуючи відомі методики (см., наприклад, Advanced Organic Chemistry: 3-є видання: автор J March, с. 104-107). Придатна методика включає утворення діастереоізомерних похідних за реакцією рацемічної речовини з хіральною допоміжною речовиною, з наступним розділенням, наприклад за допомогою хроматографії, діастереоізомерів і, потім, відщепленням груп допоміжної речовини. Подібним чином, вищезгадана активність може бути оцінена з використанням стандартних лабораторних методів, згадуваних нижче.

[000283] Таким чином, за всім обсягом даного опису, де присутнє посилання на сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), слід розуміти, що термін сполука включає стереоізомери, суміші стереоізомерів, та поліморфи, які інгібують bcl-2 активність в організмі людини або тварини.

[000284] Стереоізомери можуть бути розділені з використанням загальноприйнятих методик, наприклад хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можуть бути виділені шляхом розділення рацемату, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації, розщеплення або ВЕРХ. Діастереоізомери можуть бути виділені шляхом розділення в силу різних фізичних властивостей діастереоізомерів, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації, ВЕРХ або флеш-хроматографії. Альтернативно, окремі стереоізомери можуть бути одержані шляхом хірального синтезу із хіральних вихідних речовин в умовах, які не будуть викликати рацемізацію або епімеризацію, або шляхом дериватизації хіральним реагентом.

[000285] Є вигідним, коли певний стереоізомер забезпечується (або шляхом розділення, хірального синтезу, або іншими методами), по суті в формі, окремій від інших стереоізомерів тієї ж самої сполуки. В одному аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), може містити менше ніж 30%, зокрема, менше ніж 20%, й більш краще, менше ніж 10 мас.% іншого стереоізомеру(-ів) тієї ж самої сполуки. В іншому аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), може містити менше ніж 6%, зокрема, менше ніж 3%, й більш краще, менше ніж 2 мас.% іншого стереоізомеру(-ів) сполуки. В іншому аспекті, суміш, що містить окремий стереоізомер сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), може містити менше ніж 1%, зокрема, менше ніж 0.5%, й більш краще, менше ніж 0.3%, та ще більш краще менше ніж 0.1 мас.% іншого стереоізомеру(-ів) сполуки.

[000286] Слід розуміти, що, оскільки окремі сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), визначені вище, можуть існувати в таутомерних формах, винахід включає в своє визначення будь-яку таку таутомерну форму, яка має вищезгадану активність/активності. Таким чином, винахід стосується всіх таутомерних форм сполук формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), які інгібують Bcl-2 і/або Bcl-X<sub>L</sub> активність в організмі людини або тварини.

[000287] Слід також розуміти, що окремі сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), можуть існувати в сольватованій, а також і в несольватованій формах, таких як, наприклад, гідратовані форми. Слід розуміти, що винахід охоплює всі такі сольватовані форми.

[000288] Крім того, якщо не передбачено інше, структури, зображені в даному документі, також передбачають включення сполук, які відрізняються тільки присутністю одного або

декількох ізотопно-збагачених атомів. Наприклад, сполуки, які мають дані структури, що включають заміну водню дейтерієм або тритієм, або заміну вуглецю на  $^{13}\text{C}$ - або  $^{14}\text{C}$ -збагачений вуглець знаходяться в рамках обсягу даного винаходу. Такі сполуки придатні, наприклад, як аналітичні засоби, як зонди в біологічних аналізах, або як лікарські засоби відповідно до даного

5 винаходу. В деяких варіантах здійснення як приклад, група  $R^1$  формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) може включати один або декілька атомів дейтерію. Суміші ізомерних форм можуть бути розділені і/або очищені за допомогою методик, відомих спеціалістам в даній галузі, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, колонкову хроматографію.

10 [000289] Визначені сполуки даного винаходу, які несуть фосфатні групи, можуть бути перетворені метаболічними механізмами (наприклад, шляхом гідролізу, наприклад, лужними фосфатазами) на відповідну вихідну сполуку. Такі сполуки, що несуть фосфатні групи призначені для поліпшення фармацевтичних і/або фармакокінетичних властивостей, зв'язаних з вихідною молекулою лікарського засобу. Ілюстративні переваги сполуки, що несе фосфатні

15 групи, полягають в її фізичних властивостях, наприклад, в збільшенні розчинності в воді для забезпечення різних шляхів введення (наприклад, внутрішньовенно, парентерально, підшкірно, внутрішньом'язово, і т.д.) при фізіологічному значенні рН у порівнянні з вихідним лікарським засобом, або в підвищенні всмоктуванні із шлунково-кишкового тракту, або в можливості підвищити стабільність препарату для тривалого зберігання.

#### V. МЕТОДИ

20 [000290] В одному аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування як лікарські засоби.

[000291] В іншому аспекті, забезпечується застосування сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики принаймні одного захворювання, вибраного із

25 карциноми, гемопоетичних пухлин лімфоїдної лінії, гемопоетичних пухлин мієлоїдної лінії, пухлин мезенхімального походження, меланоми, семіноми, тератокарциноми, нейробластоми і гліоми.

[000292] В іншому аспекті, забезпечується застосування сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі, для виготовлення лікарського

30 засобу для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із раку сечового міхура, раку молочної залози, раку обідкової кишки, раку яєчників, AML (гострий мієлоїдний лейкоз), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL (хронічний лімфоцитарний лейкоз); дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової

35 залози, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL), та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL).

[000293] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатна для виготовлення лікарського засобу для лікування принаймні одного

40 захворювання, вибраного із неходжкінської лімфоми, CLL, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), та раку передміхурової залози.

[000294] В іншому аспекті, забезпечується застосування сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для лікування раку.

45 [000295] В іншому аспекті, забезпечується застосування сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі, для виготовлення лікарського засобу для вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії у теплокровної тварини, такої як людина.

[000296] В іншому аспекті, забезпечується застосування сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі, для виготовлення лікарського

50 засобу для вироблення Bcl-2 і/або Bcl-X<sub>L</sub> інгібуючої дії у теплокровної тварини, такої як людина.

[000297] В іншому аспекті, забезпечується спосіб лікування або профілактики принаймні одного захворювання, вибраного із карциноми, гемопоетичних пухлин лімфоїдної лінії, гемопоетичних пухлин мієлоїдної лінії, пухлин мезенхімального походження, меланоми, семіноми, тератокарциноми, нейробластоми і гліоми у теплокровної тварини, такої як людина,

55 причому зазначений спосіб включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі.

[000298] В іншому аспекті, забезпечується спосіб лікування принаймні одного захворювання,

60 вибраного із раку сечового міхура, раку молочної залози, раку обідкової кишки, раку яєчників,

AML, дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL; дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL), та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL) у теплокровної тварини, такої як людина, причому зазначений спосіб включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі.

[000299] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатна для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із неходжкінської лімфоми, CLL, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), та раку передміхурової залози.

[000300] В іншому аспекті, забезпечується спосіб вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії у теплокровної тварини, такої як людина, причому зазначений спосіб включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі.

[000301] В деяких варіантах здійснення, антипроліферативна і/або проапоптотична дія є значимою для лікування раку сечового міхура, раку молочної залози, раку обідкової кишки, раку яєчників, AML, дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL; дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL), та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL).

[000302] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) мають антипроліферативну і/або проапоптотичну дію, що придатна для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із неходжкінської лімфоми, CLL, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), та раку передміхурової залози.

[000303] В іншому аспекті, забезпечується спосіб вироблення Bcl-2 і/або Bcl-X<sub>L</sub> інгібуючої дії у теплокровної тварини, такої як людина, причому зазначений спосіб включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі.

[000304] В іншому аспекті, забезпечується спосіб лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина, причому зазначений спосіб включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки(сполук) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятної солі.

[000305] В іншому аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із карциноми, гемопоетичних пухлин лімфоїдної лінії, гемопоетичних пухлин мієлоїдної лінії, пухлин мезенхімального походження, меланоми, семіноми, тератоканциноми, нейробластоми, та гліоми.

[000306] В іншому аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із раку сечового міхура, раку молочної залози, раку обідкової кишки, раку яєчників, AML, дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL; дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL), та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL).

[000307] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) придатна для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із неходжкінської лімфоми, CLL, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), та раку передміхурової залози.

[000308] В ще одному аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування для вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії у теплокровної тварини, такої як людина.

[000309] В деяких варіантах здійснення, антипроліферативна і/або проапоптотична дія є значимою для лікування раку сечового міхура, раку молочної залози, раку обідкової кишки, раку яєчників, AML, дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL; дрібноклітинного раку

легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, неходжкінської лімфоми, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL), та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL).

5 [000310] В деяких варіантах здійснення, сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) застосовують для вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії для лікування принаймні одного захворювання, вибраного із неходжкінської лімфоми, CLL, недрібноклітинного раку легені (NSCLC), дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), та раку передміхурової залози.

10 [000311] В іншому аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування для вироблення Bcl-2 і/або Bcl-X<sub>L</sub> інгібуючої дії у теплокровної тварини, такої як людина.

15 [000312] В іншому аспекті, забезпечується сполука (сполуки) формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятна сіль, для застосування для лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина.

#### VI. КОМПОЗИЦІЇ І ФАРМАЦЕВТИЧНОЕ КОМПОЗИЦІЇ

[000313] В іншому аспекті, забезпечується фармацевтична композиція, що включає сполуку формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e), або її фармацевтично-прийнятну сіль, та принаймні один фармацевтично-прийнятний носій, розріджувач, або допоміжну речовину.

20 [000314] Композиції винаходу можуть знаходитися в формах, придатних для перорального застосування (наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, твердих або м'яких капсул, водних або масляних суспензій, емульсій, порошків, здатних диспергуватися або гранул, сиропів або еліксирів), для місцевого застосування (наприклад, у вигляді кремів, мазей, гелей, або водних або масляних розчинів або суспензій), для введення шляхом інгаляції (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку або рідкого аерозолу), для введення шляхом вдмухування (наприклад, у вигляді тонкоподрібненого порошку) або для парентерального введення (наприклад, у вигляді стерильного водного або масляного розчину для внутрішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового введення, або у вигляді супозиторію для ректального введення). В деяких варіантах здійснення, сполуки і/або композиції даного винаходу вводять

30 внутрішньовенно (в/в).

[000315] Композиції даного винаходу можуть бути одержані звичайними методиками при використанні звичайних фармацевтичних допоміжних речовин, добре відомих в даній галузі. Таким чином, композиції, призначені для перорального введення можуть містити, наприклад, один або декілька барвників, підсолоджувачів, ароматизаторів і/або консервантів.

35 [000316] Придатні фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини для складів таблеток включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію; гранулюючі і дезінтегруючі засоби, такі як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі речовини, такі як крохмаль; змашувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл п-гідроксибензоат; і антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Склади таблеток можуть бути без покриття або

40 можуть мати покриття або для модифікації їх розпаду і наступного усмоктування активного компонента в шлунково-кишковому тракті, або для поліпшення їх стабільності і/або зовнішнього вигляду, в будь-якому випадку, з використанням звичайних покривних речовин і методик, добре відомих в даній галузі.

45 [000317] Композиції для перорального застосування можуть знаходитися у вигляді твердих желатинових капсул, в яких активний компонент змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, в яких активний компонент змішаний з водою або маслом (олією), таким як арахісова олія, рідкий парафін, або маслинова олія.

50 [000318] Водні суспензії, як правило, містять активний компонент в формі тонкоподрібненого порошку або в формі нано- або мікронізованих частинок разом з одним або декількома суспендуючими засобами, такими як натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівініл-піролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергуючими або змочувальними засобами, такими як лецитин або

55 продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами (наприклад, поліоксіетиленстеарат), або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, одержаними із жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетилен-сорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад

60 гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами,

одержаними із жирних кислот і гекситу, такі як поліоксіетилен-сорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду з неповними ефірами, одержаними із жирних кислот і ангідридів гекситу, наприклад поліетиленсорбітмоноолеат. Водні суспензії також можуть містити один або декілька консервантів, таких як етил або пропіл п-гідроксибензоат; антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота); барвників; ароматизаторів; і/або підсолоджувачів, таких як сахароза, сахарин або аспартам.

[000319] Масляні суспензії можуть бути приготовлені шляхом суспендування активного компонента в рослинній олії, такій як арахісова олія, маслинова олія, кунжутна олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії також можуть містити загусники, такі як бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Також можуть додаватися підсолоджувачі, такі як перераховані вище, та ароматизатори для забезпечення смачного препарату для перорального введення. Ці композиції можуть бути захищені шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

[000320] Здатні диспергуватися порошки і гранули, придатні для одержання водної суспензії шляхом додавання води, як правило, містять активний компонент разом з диспергируючим або змочувальним засобом, суспендуючим засобом і одним або декількома консервантами. Прикладами придатних диспергуючих або змочувальних засобів і суспендуючих засобів є засоби, вже згадані вище. Також можуть бути присутніми додаткові допоміжні речовини, такі як підсолоджувачі, ароматизатори і барвники.

[000321] Фармацевтичні композиції винаходу також можуть знаходитися у вигляді емульсій масло-в-воді. Масляною фазою може бути рослинна олія, така як маслинова олія або арахісова олія, або мінеральне масло, таке як, наприклад, рідкий парафін, або суміш будь-яких перерахованих засобів. Придатними емульгуювальними засобами можуть бути, наприклад, природні смоли, такі як аравійська камедь або трагакантова камедь, природні фосфатиди, такі як соя, лецитин, складні ефіри або неповні ефіри, одержані із жирних кислот і ангідридів гекситу (наприклад, сорбітмоноолеат), та продукти конденсації зазначених неповних ефірів з етиленоксидом, такі як поліоксіетилен сорбітмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори і консерванти.

[000322] Сиропи і еліксири можуть бути приготовлені з підсолоджувачами, такими як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або сахароза, а також можуть містити засіб, що зменшує подразнення, консервант, ароматизатор і/або барвник.

[000323] Фармацевтичні композиції також можуть знаходитися в формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії, які можуть бути приготовлені відповідно до відомих методик, використовуючи один або декілька придатних диспергуючих або змочувальних засобів і суспендуючих засобів, які були згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально-прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі.

[000324] Композиції для введення шляхом інгаляції можуть знаходитися у вигляді звичайного аерозолю під підвищенням тиском, пристосованого для розподілу активного компонента або у вигляді аерозолю, що містить тонкоподрібнену тверду речовину, або речовину у вигляді рідких крапель. Можуть застосовуватися звичайні пропеленти для аерозолю, такі як леткі фторовані вуглеводні або вуглеводні, а аерозольний пристрій може являти собою звичайний пристрій для розподілення дозованої кількості активного компонента.

[000325] Додаткова інформація стосовно приготування лікарських препаратів міститься в главі 25.2 том 5 видання Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; голова редакційної колегії), Pergamon Press 1990.

[000326] Кількість активного компонента, яку комбінують з одним або декількома допоміжними речовинами для одержання одиної дозованої форми буде неодмінно змінюватися в залежності від хазяїна, що піддають лікуванню, та конкретного шляху введення. Наприклад, склад, призначений для перорального введення людям, звичайно буде містити, наприклад, від 0.5 мг до 4 г активного агента, змішаного з підходящою і доцільною кількістю допоміжних речовин, яка може змінюватися від приблизно 5 до приблизно 98 відсотків за масою від загальної маси композиції. Одиної дозовані форми будуть, як правило, містити від приблизно 1 мг до приблизно 500 мг активного компонента. Для більш докладної інформації відносно шляхів введення і схем дозування можна привести посилання на главу 25.3 том 5 видання Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; голова редакційної колегії), Pergamon Press 1990.

[000327] Як зазначено вище, розмір дози, необхідної для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного хворобливого стану буде неодмінно змінюватися в залежності від хазяїна, що піддають лікуванню, шляху введення і важкості захворювання, що

піддають лікуванню. Може застосовуватися добова доза в інтервалі 0.1-50 мг/кг. Таким чином, оптимальна доза може бути визначена лікуючим лікарем, який лікує будь-якого конкретного пацієнта.

#### VII. КОМБІНАЦІЇ

5 [000328] Протиракове лікування, описане вище, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або може залучати, на додаток до застосування сполуки винаходу, звичайні хірургічні методи або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або декілька наступних класів протипухлинних засобів:

10 (i) інші антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби та їх комбінації, які застосовуються в медичній онкології, такі як алкілюючі засоби (наприклад, цисплатин, оксаліплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бендамустин, бусульфан, темозоламід і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, гемцитабін, специтабін і антифолати, такі як фторпіримідини, подібні 5-фторурацилу і тегафуру, ралитрексед, метотрексат, цитозину арабінозид, та гідроксисечовина); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, подібні адриаміцину, блеомицину, доксорубіцину, дауноміцину, епірубіцину, ідарубіцину, мітоміцин-С, дактиноміцину і мітраміцину); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, подібні вінкрістину, вінбластину, віндезину і вінорелбіну; і таксоїди, подібні таксолу і таксотеру; і інгібітори ролю-кінази або кінезинового моторного білка); і інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, подібні етопозиду і теніпозиду, амсакрин, топотекан, камптотетин, піксантрон і іринотекан); інгібітори механізмів репарації ДНК, такі як, але не обмежуючись перерахованим, інгібітори CHK кінази, ДНК-залежної протеїнкінази і інгібітори полі-(АДФ-рибоза)-полімерази (інгібітори PARP), ATM або ATR; і інгібітори Hsp90, такі як танеспаміцин і ретаспіміцин. Сполуки, які інгібують прогресування за участю клітинного циклу, такі як антимітотичні засоби (наприклад, й не обмежуючись перерахованим, алкалоїди барвінку, подібні вінкрістину, вінбластину, віндезину і вінорелбіну; епотилони, такі як іксабепілон; і таксоїди, подібні таксолу і таксотеру; інгібітори ролю-подібної кінази; і інгібітори кінезинових моторних білків, такі як інгібітори білка Eg5); інгібітори ауроракінази (наприклад, але не обмежуючись перерахованим, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 і AX39459) і інгібітори цикліназалежних кіназ, такі як CDK2 і/або CDK4 інгібітори (наприклад, флавопіридол/альвоцидид, росковітин, селіцикліб); інгібітори центромерної білкової функції, такі як інгібітори CENP-E.

30 (ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, фулвестрант, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), антиандроگени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і ексеместан); інгібітори 5\*-редуктази, такі як фінастерид; і інгібітори CYP17A1, такі як абіратерон ацетат;

40 (iii) засоби, які інгібують інвазію, наприклад, інгібітори родини c-Src кінази, подібні 4-(6-хлор-2,3-метилендіоксіаніліно)-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5-тетрагідропіран-4-ілоксихіназоліну (AZD0530; міжнародна заявка на патент WO 01/94341), N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-{6-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-2-метилпіримідин-4-іламіно}тіазол-5-карбоксаміду (дазатиніб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) і бозутинібу (SKI-606), та інгібітори металопротеїнази, подібні маримастату, інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногена або антитіла до гепаранази, інгібіторів FAK або кінази фокальної адгезії, інгібітори або антитіла до MET рецепторної кінази або MET ліганду - фактору росту гепатоцитів;

50 (iv) інгібітори функції фактора росту: наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту і антитіла до рецептору фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Герцептин™], анти-EGFR антитіло панітумумаб, антитіло анти-erbB1 цетуксимаб [Ербітукс, C225] і будь-який фактор росту або антитіла до рецептору фактора росту, розкриті дослідником Stern і ін. (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, т. 54, сс. 11-29); такі інгібітори також включають інгібітори тирозинкінази, наприклад інгібітори родини фактора росту епідермісу (наприклад, інгібітори EGFR родини тирозинкіназ, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефінітіб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI 774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)-хіназолін-4-амін (CI 1033), інгібітори erbB2 тирозинкінази, такі як лапатиніб); інгібітори родини фактора росту гепатоцитів; інгібітори родини інсулінового фактора росту; інгібітори родини фактора росту похідних тромбоцитів, такі як іматиніб і/або нілотиніб (AMN107); інгібітори селезінкової тирозинкінази (SYK), такі як фостаматиніб динатрій (R788/R406), PRT062607; інгібітори серин/треонінкіназ (наприклад, інгібітори Ras/Raf

сигнального шляху, такі як інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад сорафеніб (BAY 43-9006), типіфарніб (R75777) і лонафарніб (SCH66336)), інгібітори сигнального шляху через MEK і/або AKT кінази, інгібітори c-kit, інгібітори abl кінази, інгібітори PI3 кінази, інгібітори Flt3 кінази, інгібітори CSF-1R кінази, інгібітори IGF рецепторно (інсуліноподібний фактор росту) кінази;

5 інгібітори ауроракінази (наприклад AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 і AX39459) і інгібітори циклінзалежних кіназ, такі як інгібітори CDK2 і/або CDK4; і інгібітори JAK/STAT сигнального шляху, такі як інгібітори Pim кінази і інгібітори Jak 1 і 2 кінази (наприклад, але не обмежуючись перерахованим, AZD1480, Руксолітиніб);

10 (v) антіангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, [наприклад антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб (Avastin™) і, наприклад, інгібітор тирозинкінази VEGF-рецептора, такий як вандетаніб (ZD6474), ваталаніб (PTK787), сунітиніб (SU11248), акситиніб (AG-013736), пазопаніб (GW 786034) і 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)хіназолін (AZD2171; Приклад 240 в рамках WO 00/47212), сполуки, такі як розкриті в міжнародних заявках на патенти WO97/22596,

15 WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354, та сполуки, які діють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину альфаVбета3, та ангіостатин)];

(vi) речовини, що ушкоджують судини, такі як Комбретастатин А4, та сполуки розкриті в міжнародних заявках на патенти WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213; і інгібітори ангіопоетинів і їх рецепторів (Tie-a і Tie-2);

20 (vii) антагоністи рецепторів ендотеліну, наприклад зиботентан (ZD4054) або атрасентан;

(viii) антисмислова терапія, наприклад, така, яка спрямована на вищеперераховані мішені, така як ISIS 2503, антисмислова терапія на основі гена gas; або терапія облімерсоном натрію, антисмислова терапія на основі гена Bcl-2;

25 (ix) способи генної терапії, включаючи, наприклад, підходи з заміною аберантних генів, таких як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, підходи GDEPT (ген-спрямована ферментна пролікарська терапія), такі як застосування цитозиндезамінази, тимідинкінази або бактеріального ферменту нітроредуктази і підходи з підвищенням толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія множинної лікарської стійкості;

30 (x) імунотерапевтичні підходи, включаючи наприклад ex vivo і in vivo підходи для підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи для зниження Т-клітинної енергії, підходи з використанням трансфікованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфіковані дендритні клітини, підходи з використанням цитокін-трансфікованих пухлинних клітинних ліній, підходи з використанням антиідіотипічних антитіл, підходи Т-клітинного росту,

35 включаючи CTLA4 антитіла, та антитіла, спрямовані на CD137, PD-1 або B7-H1, агоністи толл-рецептора; агоністичні антитіла до CD40, такі як SGN-40 (Дацетузумаб) або до Tweak-рецептора, такі як PDL-192; агоністичні антитіла до FAS; підходи з використанням антитіл до пухлиноасоційованих антигенів, та антитіла, які руйнують цільові клітинні типи (наприклад, некон'юговані анти-CD20 антитіла, такі як Ритуксимаб, офатумумаб, Обінутузумаб, анти-CD19 антитіла, такі як MEDI-551, анти-CD52 антитіла, такі як Алемтузумаб, анти-CD37 антитіла, такі як TRU-016, анти-CD22 антитіла, такі як Інотузумаб, мічені радіоактивним ізотопом анти-CD20 антитіла Бексар і Зевалін, та анти-CD54 антитіло Кампат; імунотоксини, такі як моксетумумаб пасудотокс), підходи з використанням анти-ідіотипічних антитіл, підходи, які посилюють функціонування натуральних клітин-кілерів, та підходи, які використовують антитіло-токсиніві

45 кон'югати (наприклад, анти-CD33 антитіло Мілотарг). Імуномодулятори, такі як Ревлімід (Леналідомід);

(xi) проапоптотичні підходи, включаючи антитіла до рецептора смерті 4 або рецептора смерті 5, або антитіла, що зв'язуються і з рецептором смерті 4 і з рецептором смерті 5; SMAC міметики або сполуки, які інгібують міжбілкові взаємодії інгібітору білків апоптозу, такого як cIAP-1, cIAP-2 і XIAP; антисмислові або малі інтерферуючі РНК молекули до cIAP-1, cIAP-2, XIAP або виживання;

50 (xii) лікування цитокінами, включаючи фактор некрозу пухлин альфа, та рекомбінантний Trail білок або міметики з малими молекулами або міметики-білки Trail белка; FAS або Tweak ліганди або міметики цих лігандів;

55 (xiii) підсилювачі ефективності, такі як лейковорин;

(xiv) опромінення; така радіотерапія може включати один або декілька наступних класів або видів опромінення:

(a) зовнішня променева терапія з використанням електромагнітної радіації, та інтраопераційна променева терапія з використанням електромагнітної радіації;

60 (b) внутрішня променева терапія або близькофокусна променева терапія; включаючи



інтерстиціальну променеву терапію або інтралюмінальну променеву терапію; і/або

(с) системна променева терапія, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, терапію йодом 131 і стронцієм 89;

(xv) інгібітори передачі сигналів через рецептор для антигену, включаючи інгібітори селезінкової тирозинкінази (Syk), такі як фостаматиніб (R788/R406), PRT062607, інгібітори тирозинкінази Брутона (Btk), такі як PCI-32765, AVL-292, інгібітори протеїнкінази C, такі як сортастаурин, інгібітори IKK/NFκB, інгібітори PI3-кінази, такі як CAL-101 (GS 1101), ензаптаурин, AZD8186, інгібітори PI3-кінази, такі як CAL-101 (GS 1101), ензаптаурин, AZD8186, інгібітори BCL6; та

(xvi) регулятори міграції/хомінгу гемопоетичних клітин, включаючи засоби, які націлені на CXCR4, такі як плериксафор (riNN і USAN, також відомий як MOZOBIL, JM 3100 і AMD3100), BKT140, інгібітори Syk, такі як фостаматиніб, засоби, які націлені на VLA-4 і засоби, які націлені на CD44; та

(xvii) інгібітори опосередкованого протеасомою руйнування білка, включаючи, але не обмежуючись перерахованим інгібітори протеасоми, такі як Velcade™ (бортезоміб), карфілзоміб, інгібітори убіквітин-лігази, та інгібітори убіквітин-протеази, інгібітори недилювання білків, інгібітори сумоїлювання білків.

[000329] Таке комбіноване лікування може здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або роздільного дозування окремих компонентів для лікування. Такі комбіновані продукти містять сполуки даного винаходу, або їх фармацевтично-прийнятні солі в рамках діапазону доз, описаного вище, та іншу фармацевтично активну речовину в рамках її прийнятого діапазону доз.

[000330] На додаток до їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формул (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) і/або (I-e) і їх фармацевтично-прийнятні солі також придатні як фармакологічні засоби для розробки і стандартизації in vitro і in vivo тест-систем для оцінювання дій інгібіторів Bcl-2 і/або Bcl-X<sub>L</sub> на лабораторних тваринах, таких як кішки, собаки, кролики, мавпи, щури та миші, як частини пошуку нових терапевтичних засобів.

[000331] В будь-якому(-ій) із вищезгаданих фармацевтичних композицій, способі, методі, застосуванні, лікарському засобі, та параметрі виготовлення в рамках даного винаходу також є застосовним й будь-якій із альтернативних варіантів здійснення сполук даного винаходу, описаних в даному документі.

#### ПРИКЛАДИ

[000332] Далі винахід описаний із посиланням на наступні ілюстративні приклади, в яких, якщо спеціально не зазначено інше:

(i) температури наведені в градусах Цельсія (°C); дії здійснювали при кімнатній температурі або температурі оточуючого середовища, тобто при температурі в інтервалі 18-25 °C;

(ii) органічні розчини сушили над безводним сульфатом магнію, якщо не передбачено інше; упарювання органічного розчинника здійснювали з використанням роторного випарника при зниженому тиску (4.5 – 30 ммHg) при температурі бані аж до 60 °C;

(iii) колонкова хроматографія означає флеш-хроматографію на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТШХ) здійснювали на силікагелевих пластинках;

(iv) загалом, перебіг реакції відслідковували за допомогою ТШХ або рідинної хроматографії /мас-спектроскопії (PX/MC), а час реакцій наведено тільки з метою ілюстрації;

(v) структуру кінцевих продуктів підтверджували за допомогою спектра протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і/або мас-спектральних даних;

(vi) виходи наведені тільки з метою ілюстрації і необов'язково їх можна отримати при ретельній розробці способу; приготування повторювали, якщо була необхідна більша кількість речовини;

(vii) дані ЯМР, коли вони наведені, представлені у вигляді дельта-значень основних визначальних протонів, зазначених у вигляді мільйонних долей (м.д.) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту;

(viii) хімічні символи мають звичайні значення;

(ix) у випадку, якщо назва, приписана даній сполуці, не відповідає зображеній структурі сполуки, слід керуватися структурою;

(x) співвідношення розчинників приведено у вигляді об'ємних значень (об/об);

(xi) "ISCO" відноситься до колонкової флеш-хроматографії з нормальною фазою, з використанням попередньо упакованих силікагелевих картриджів (12 г, 40 г і т.д.), використовуваних відповідно до інструкцій виробника, та отриманих від ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, Небраска, США;

(xii) "Колонка Gilson" відноситься до YMC-AQC18 колонки ВЕРХ з оберненою фазою з

розмірами 20 мм/100 і 50 мм/250 з використанням H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1 % ТФО як рухомої фази, якщо не передбачено інше, й використовуюваною відповідно до інструкцій виробника, отриманої від Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Мідлтон, Вісконсин 53562-0027, США; або Atlantis Т3 колонки ВЕРХ з оберненою фазою (Waters Corp., 34 Maple St., Мілфорд, Масачусетс 01757, США) з розмірами 20 мм/100 і 50 мм/250 з використанням H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1 % ТФО як рухомої фази, якщо не передбачено інше. Обидві колонки використовувалися з приладом для препаративної ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія), отриманм від Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Мідлтон, Вісконсин 53562-0027, США, відповідно до інструкцій виробника;

(xiii) "НФХ (надкритична флюїдна хроматографія)" відноситься до аналітичної НФХ (ASC-1000 аналітичної НФХ системи з детектором на діодній матриці, або AMS-1000 аналітичної СФХ/МС системи з діодною матрицею і мас-спектрометричним детектуванням) і/або препаративної НФХ (APS-1000 AutoPrep препаративної СФХ, або MultiGram III СФХ), використаної з діоксидом вуглецю відповідно до інструкцій виробника, отриманих від Waters Corp., 34 Maple Street, Мілфорд, Масачусетс 01757, США;

(xiv) Колонки Chiralpak( (наприклад, типу "IA", "IB" і/або "IC"), які використовували відповідно до інструкцій виробника, отримували від Chiral Technologies, Inc. 800 North Five Points Road, Вест Честер, Пенсильванія 19380, США;

(xv) Енантіомерний надлишок для кожного окремого енантіомеру (е.е.): > % розраховували з використанням відсотка площі при 220 нм або 254 нм, якщо не передбачено інше;

(xvi) Діастереоізомерний надлишок для кожного окремого діастереоізомера (d.e.): > % розраховували з використанням відсотка площі при 220 нм або 254 нм, якщо не передбачено інше;

(xvii) Питоме обертання  $[\alpha]$  розраховували на основі рівняння:  $[\alpha] = (100 \cdot \alpha) / (l \cdot c)$ , де  $\alpha$  означає спостережуване обертання,  $l$  означає довжину шляху і  $c$  означає концентрацію сполуки;

(xviii) Спостережувані оптичні обертання вимірювали, використовуючи поляриметр PerkinElmer Model 341, отриманий від PerkinElmer, 940 Winter Street, Уолтем, Масачусетс 02451, США;

(xix) ПФ-ІЧ (інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є) спектри вимірювали, використовуючи прилад Nicolet Magna 560 FTIR (Thermo Fisher Scientific 81 Wyman Street, Уолтем, Масачусетс 02454, США) зі скануванням на Harrick SplitPea™ ATR assembly32, 4000-600 см<sup>-1</sup>, зразок наноситься безпосередньо на поверхню ATR, до роботи зі зразком знімали фонові значення, потім зразок як фон віднімали;

(xx) мас-спектри отримували у випадках, коли зразки розділяли з використанням рідинної хроматографії з оберненою фазою (РХ) при детектуванні іонізацією електророзпиленням (ESI) і застосуванні мас-спектрометрії (МС) щодо позитивних і негативних іонів; наводяться значення для  $m/z$ ; звичайно наводяться тільки іони, які указують масу вихідної молекули; і якщо не передбачено інше, приведеною масою іона є (M+H)<sup>+</sup> або (M-H)<sup>+</sup>; та

(xxi) Використовували наступні скорочення:

Cbz бензилоксикарбоніл;

ДХМ дихлорметан;

ДХЕ 1,2-дихлоретан;

ВЕРХ високоєфективна рідинна хроматографія;

DIPEA N, N-діізопропілетиламін;

ДМФА N, N-диметилформамід;

EDC гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду;

NOBt гідрат 1-гідроксибензотриазолу;

ТГФ тетрагідрофуран;

DMAР 4-диметиламінопіридин;

ДМСО диметилсульфоксид;

EtOAc етилацетат;

Et<sub>2</sub>O діетиловий ефір;

к.т./К.Т. кімнатна температура;

в/н впродовж ночі;

год. година(-ни);

хв хвилина(-ни);

DMA N, N-диметилацетамід;

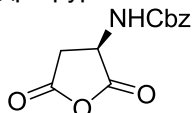
ТЕА триетиламін;

TASF дифтортриметилсилікат трис(диметиламіно)сульфонію; та

HATU гексафторфосфат 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 1

[000333] (R)-бензил 2,5-діоксотетрагідрофуран-3-ілкарбамат



[000334] Суміш (R)-2-(бензилоксикарбоніламіно)янтарної кислоти (Aldrich, 30 г, 112.26 ммоль) і ангідриду оцтової кислоти (65.7 мл, 696.02 ммоль) перемішували ніч при кімнатній температурі, протягом якої реакційна суміш ставала прозорою. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску (температура водяної бані 65 °C) і концентрат піддавали азеотропній перегонці з толуолом (3 x 50 мл) і одержували зазначений в заголовку продукт після сушіння протягом ~ 48 годин при 60 °C з використанням високовакуумного насоса (28.0 г, вихід: майже кількісний).

[000335] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 2.94 (dd, 1 H) 3.28 (dd, 1 H) 4.61 - 4.82 (m, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 7.21 - 7.51 (m, 5 H) 8.16 (d, 1 H)

[000336] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.14 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

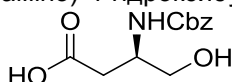
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]=+13

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 2

[000337] (R)-3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутанова кислота



[000338] Розчин (R)-бензил 2,5-діоксотетрагідрофуран-3-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 1, 53.28 г, 213.79 ммоль) в ТГФ (330 мл) добавляли протягом 4 годин з використанням додаткової лійки до суміші борогідриду натрію (8.09 г, 213.79 ммоль) в ТГФ (330 мл) при 0 °C. Після завершення додавання, суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Розчин потім концентрували при зниженому тиску до 1/4 від первинного об'єму, охолоджували до 0 °C, і обережно гасили шляхом повільного додавання води (400 мл). Суміш підкисляли до pH 4 за допомогою 1 н. водної соляної кислоти і екстрагували за допомогою Et<sub>2</sub>O (5 x 300 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували в вакуумі з одержанням зазначеного в заголовку продукту (45.9 г, вихід: 85%).

[000339] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 2.41 - 2.54 (m, 1 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 3.33 (dt, 2 H) 3.42 - 3.65 (m, 2 H) 3.95 - 4.12 (m, 1 H) 5.01 - 5.22 (m, 2 H) 7.14 - 7.46 (m, 5 H).

[000340] РХМС: (ESI) m/z 254.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[000341] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.14 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

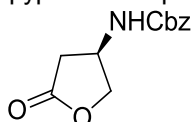
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]=+13

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 3

[000342] (R)-бензил 5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамат



[000343] (R)-3-(Бензилоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 2, 27.7 г, 109.38 ммоль) розчиняли в толуолі (648 мл). До розчину добавляли п-толуолсульфонову кислоту (367 мг, 2.13 ммоль) і суміш, яку одержували, нагрівали зі зворотним холодильником в умовах Діна-Старка протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували в вакуумі. Добавляли діетиловий ефір (200 мл), і

спостерігали утворення кристалів при стоянні. Кристали відфільтровували в вакуумі. Маточні розчини концентрували в вакуумі і добавляли додатковий діетиловий ефір (40 мл). Утворювалася велика кількість кристалів, які відфільтровували в вакуумі. Обидві партії кристалів об'єднували з одержанням зазначеного в заголовку продукту (22.8 г, вихід: 83%).

5 [000344]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 2.49 (dd, 1 H) 2.76 - 2.94 (m, 1 H) 4.24 (d, 1 H) 4.42 - 4.61 (m, 2 H) 5.03 - 5.24 (m, 3 H) 7.27 - 7.46 (m, 5 H).

[000345] РХМС: (ESI) m/z 234 [M-H] $^+$ .

[000346] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.155 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

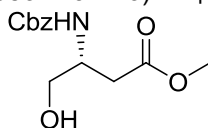
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$[\alpha] = +46$

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 4

10 [000347] (R)-метил 3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутаноат

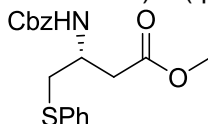


[000348] (R)-Бензил 5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 3, 27.0 г, 114.78 ммоль) розчиняли в метанолі (75 мл) і добавляли триетиламін (75 мл) при кімнатній температурі. Суміші, яку одержували, дозволяли перемішуватися протягом ночі при цій температурі. Суміш концентрували в вакуумі з одержанням зазначеного в заголовку продукту. Цю речовину використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 5 без додаткового очищення.

15 [000349]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 2.67 (d, 2 H) 3.60 - 3.72 (m, 3 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.00 - 4.15 (m, 2 H) 5.03 - 5.18 (m, 2 H) 5.52 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H).

20 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 5

[000350] (R)-метил 3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-(фенілтіо)бутаноат

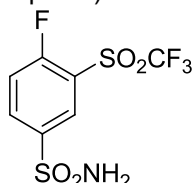


[000351] До розчину бензолтіолу (11.16 мл, 108.65 ммоль), добавляли (R)-метил 3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-гідроксибутаноат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 4, 26.4 г, 98.77 ммоль) і трибутилфосфін (34.5 мл, 138.28 ммоль) в безводному ТГФ (350 мл) під азотом атмосфери. Розчин (Е)-діазен-1,2-діілбіс(піперидин-1-ілметанону) (34.9 г, 138.22 ммоль) в безводному ТГФ (350 мл) добавляли по краплях протягом 30 хвилин. Під год додавання утворювався білий осад, і після завершення додавання перемішування продовжували протягом 2 годин. Білий осад відфільтровували, а леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (25.0 г, вихід: 70%).

[000352]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 2.59 - 2.73 (m, 1 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 3.04 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 3 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.00 - 5.14 (m, 2 H) 5.46 (br. s., 1 H) 7.14 - 7.48 (m, 10 H).

35 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 6

[000353] 4-фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000354] Суміш хлорсульфонової кислоти (49.3 мл, 736.31 ммоль) і 1-фтор-2-(трифторметилсульфоніл)бензолу (60.0 г, 262.9 мг) нагрівали при 125 °C протягом 18 годин. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури і потім обережно виливали на 500 мл подрібненого льоду. Суміш екстрагували етилацетатом (3 x 300 мл) і об'єдналий

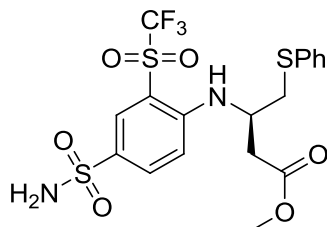
органічний шар промивали водою (300 мл), розчином солі (300 мл), сушили над сульфатом натрію, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат розчиняли в ізопропіловому спирті (1200 мл) і охолоджували до -65 °С. Додавали розчин гідроксиду амонію (280 мл) при такій швидкості, що внутрішня температура не піднімалася вище -60 °С. Після завершення додавання, реакційній суміші дозволяли нагрітися до 0 °С протягом ~1.5 години. Розчин потім обернено охолоджували до приблизно -50 °С і підкисляли шляхом додавання по краплях концентрованої НСІ (240 мл), що приводило до утворення білого осаду. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску до видалення летких речовин. Суміш, яку одержували, фільтрували і об'єднані зібрані тверді речовини промивали водою (~200 мл). Фільтрат додатково екстрагували EtOAc (2 x 250 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою і розчином солі, і сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало масло, яке кристалізували із суміші етилацетат/гексан з одержанням зазначеного в заголовку продукту (45.0 г, вихід: 56%).

[000355] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.70 - 7.90 (m, 2 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.32 - 8.60 (m, 2 H).

[000356] PXMC: (ESI) m/z 306 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 7

[000357] (R)-метил 4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-бутаноат



[000358] Стадія 1: Розчин (R)-метил 3-(бензилоксикарбоніламіно)-4-(фенілтіо)бутаноату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 5, 25.6 г, 71.22 ммоль), і ТФО (200 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Надлишок реагента вилучали при зниженому тиску і концентрат піддавали азеотропній перегонці з 50 мл ДХМ з одержанням (R)-метил 3-аміно-4-(фенілтіо)бутаноату, солі трифтороцтової кислоти, яку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 7, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

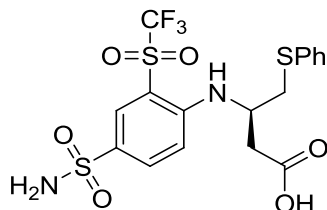
Стадія 2: 4-Фтор-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 6, 21.67 г, 71.22 ммоль) і DIPEA (129 мл, 738 ммоль) додавали до розчину (R)-метил 3-аміно-4-(фенілтіо)бутаноату, солі трифтороцтової кислоти, (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 7, СТАДІЯ 2) в ДМФА (20 мл). Одержувану реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 1.5 години, дозволяли охолонути до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (500 мл), і промивали водою (250 мл) і розчином солі (250 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0 → 30 % EtOAc/ДХМ протягом 54 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (20.5 г, вихід: 56%).

[000359] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.63 - 3.76 (m, 3 H) 4.04 - 4.21 (m, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 7.19 - 7.49 (m, 5 H) 7.85 (dd, 1 H) 8.28 (d, 1 H).

[000360] PXMC: (ESI) m/z 511 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8

[000361] (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанова кислота



[000362] В 100 мл колбу поміщали (R)-метил 4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутаноат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 7, 7.5 г, 14.63 ммоль) і послідовно додавали ТГФ (117 мл), MeOH (39 мл) і воду (39 мл). До розчину додавали LiOH (1.05 г, 43.9 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до видалення летких речовин, і

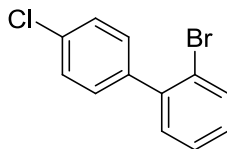
охолоджували до 0 °С. До розчину по краплях добавляли водний розчин HCl (1 н.) і суміш, яку одержували, фільтрували. Осад на фільтрі сушили в високому вакуумі при 60 °С з одержанням зазначеного в заголовку продукту (6.8 г, вихід: 93%).

[000363] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 2.70 - 3.02 (m, 2 H) 3.04 - 3.26 (m, 2 H) 4.01 - 4.20 (m, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 6.54 (d, 1 H) 7.29 - 7.49 (m, 5 H) 7.85 (dd, 1 H) 8.26 (d, 1 H).

[000364] РХМС: (ESI) m/z 497 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 9

[000365] 2-бром-4'-хлорбіфеніл



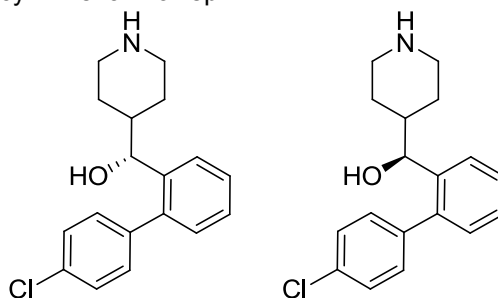
[000366] Карбонат натрію (19.8 г, 186.81 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1.05 г, 0.90 ммоль) добавляли до розчину 1,2-дибромбензолу (12.8 мл, 105.98 ммоль) і 4-хлорфенілборонової кислоти (14.1 г, 90.08 ммоль) в толуолі (170 мл) і воді (80 мл). Суміш продували азотом і нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, і розподіляли між насиченим водн. NH<sub>4</sub>Cl і етилацетатом (500 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г силікагелева колонка, елюювання 100% гексанами) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (17.0 г, вихід: 71 %).

[000367] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.34 (td, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.75 (d, 1 H).

[000368] ГХ-МС: 268 [M]

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 10

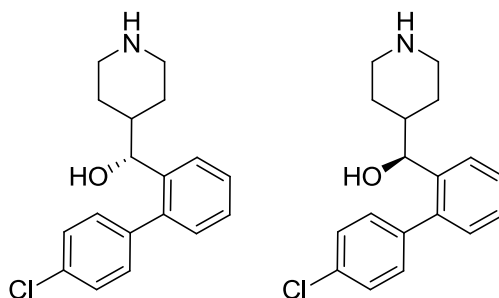
[000369] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол і (S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол, суміш енантіомерів



[000370] н-Бутил літій (29.4 мл, 47.09 ммоль) добавляли по краплях до розчину 2-бром-4'-хлорбіфенілу (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 9, 12 г, 44.85 ммоль) в ТГФ (220 мл) під азотом, при -78 °С. Одержувану забарвлену суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин і добавляли розчин трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилату (10.04 г, 47.09 ммоль) в ТГФ (15 мл). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до 0 °С протягом 3 годин і потім гасили насиченим водн. розчином NH<sub>4</sub>Cl. Водний шар екстрагували етилацетатом (3 х) і об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO<sub>4</sub>. Суміш фільтрували і леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→40 % EtOAc/гексани) з одержанням трет-бутил 4-[(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил]піперидин-1-карбоксилату у вигляді суміші енантіомерів.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 10А

[000371] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол і (S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол, суміш енантіомерів



[000372] Як альтернативна методика, одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 10, (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол і (S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанол, суміш енантіомерів, одержували відповідно до стадій 1 і 2, як викладено нижче.

5 [000373] Стадія 1: У висушену теплом 50 мл круглодонну колбу поміщали, під азотом, комплекс ізо-PrMgCl/LiCl (1.3 М в ТГФ, 12.0 мл, 15.6 ммоль). Колбу охолоджували до приблизно -15 °С і добавляли 2-бром-4'-хлорбіфеніл (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 9, 4.01 г, 14.99 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували при -15 °С протягом 1 години, потім при 0 °С протягом 10 охолоджували до 0 °С і по краплях протягом приблизно 5 хвилин добавляли трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилат (3.53 г, 16.35 ммоль) в ТГФ (5.0 мл), і суміші, яку одержували, дозволяли перемішуватися протягом 90 хвилин при цій температурі. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насиченого водн. NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) і екстрагували за допомогою EtOAc (4 x 60 мл). Органічний шар сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. 15 Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 120 г силікагелева колонка, елюювання 100% гексанами → 50% EtOAc/гексани і згодом за допомогою 0 → 3% MeOH/ДХМ) з одержанням (R)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилату і (S)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилату, суміші енантіомерів (2.04 г, вихід: 43%).

20 [000374] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.61 (qd, 1 H) 0.81 - 0.96 (m, 2 H) 1.33 (s, 9 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 - 3.93 (m, 1 H) 4.28 (dd, 1 H) 5.21 (d, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 3 H) 7.41 (t, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 7.56 (d, 1 H).

[000375] РХМС: (ESI) m/z 424 [M+Na]<sup>+</sup>

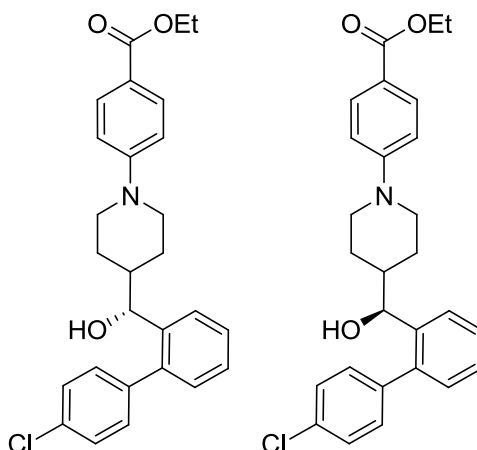
25 [000376] Стадія 2: (R)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилат і (S)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 10, СТАДІЯ 1, 1.0 г, 2.49 ммоль), розчиняли в ДХМ (10.0 мл) і MeOH (0.4 мл) і обробляли ТФО (10.0 мл) при кімнатній температурі. Суміш, яку одержували, перемішували при цій температурі протягом 40 хвилин і леткі речовини упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в EtOAc (50 мл), промивали насиченим водн. розчином бікарбонату натрію (100 мл) і водою (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали в вакуумі з одержанням зазначеного в заголовку продукту (701 мг, вихід: 92%) у вигляді прозорої смоли, яка кристалізувалася при стоянні.

30 [000377] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.59 (qd, 1 H) 0.75 - 0.94 (m, 2 H) 1.40 - 1.53 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 2.15 (td, 1 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 4.25 (dd, 1 H) 5.08 (d, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.54 (d, 1 H).

[000378] РХМС: (ESI) m/z 302 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11

40 [000379] (R)-Етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат і (S)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат



[000380] DIPEA (11 мл, 63 ммоль) добавляли в розчин (4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метанолу (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 10, 6.41 г, 21.24 ммоль) і етил 4-фторбензоату (6.25 мл, 42.59 ммоль) в сухому ДМСО (25 мл). Одержуваний розчин нагрівали при 120 °С протягом 20 годин, і добавляли додатковий триетиламін (12.2 мл, 87.67 ммоль). Розчин нагрівали при 120 °С протягом додаткових 24 годин і потім розподіляли між етилацетатом (500 мл) і насиченим водн. розчином NH<sub>4</sub>Cl (250 мл). Органічний шар промивали водою, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку. Цій залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 120 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→65% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (5.12 г, вихід: 54%) у вигляді суміші енантіомерів.

[000381] R і S енантіомери зазначеного в заголовку продукту розділяли з використанням хіральної СФХ, (колонка Chiralpak IA).

Колонка розміри: 21 x 250 мм, 5 мк

Модифікатор: 35% Ізопропанол

Швидкість потоку (мл/хв): 60

Вихідний тиск (бар): 100

Детектування (нм): 220

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11А (Сполука, що елюється першою)

[000382] (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат

[000383] Сполука, що елюється першою, мала час утримування 4.97 хвилин.

[000384] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.84 (qd, 1 H) 0.98 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 (t, 3 H) 1.60 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.21 (q, 2 H) 4.31 (dd, 1 H) 5.23 (d, 1 H) 6.85 (d, 2 H) 7.14 (dd, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 (td, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.71 (d, 2 H).

[000385] РХМС: (ESI) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

[000386] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° С

Довжина шляху: 10 см

Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: ДХМ

[α]<sub>D</sub>: +107

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11В (Сполука, що елюється другою)

[000387] (S)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат

[000388] Сполука, що елюється другою, мала час утримування 6.72 хвилин.

[000389] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.84 (qd, 1 H) 0.98 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 (t, 3 H) 1.61 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.21 (q, 2 H) 4.31 (dd, 1 H) 5.23 (d, 1 H) 6.85 (d, 2 H) 7.14 (dd, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 (td, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.71 (d, 2 H).

[000390] РХМС: (ESI) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>.

[000391] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрієва

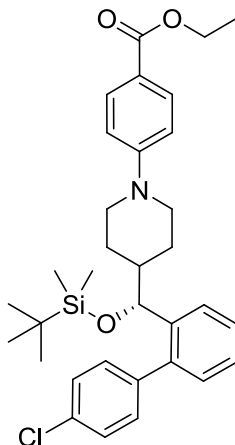
Довжина хвилі: 589 нм



Температура: 20° C  
 Довжина шляху: 10 см  
 Об'єм кювети: 1 мл  
 Розчинник: ДХМ  
 [α]= -116

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 12

[000392] (R)-Етил 4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоат



5 [000393] 2,6-Лутидин (1.128 мл, 9.68 ммоль) добавляли до розчину (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11A (Сполука, що елюється першою), 1.74 г, 3.87 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С. за допомогою шприца при 0 °С добавляли по краплях трет-бутилдиметилсиліл трифторметансульфонат (1.3 мл, 5.81 ммоль) і одержуваній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 10 хвилин.

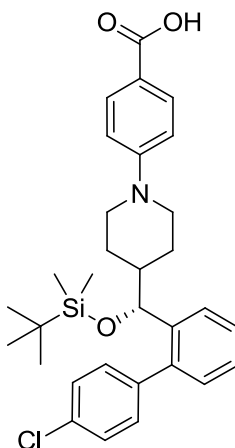
10 Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 80 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→10% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (2.1 г, вихід: майже кількісний).

[000394] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. -0.23 (s, 3 H) -0.06 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 1.22 - 1.48 (m, 6 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.32 (q, 2 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 6.82 (d, 2 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.22 (d, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H) 7.59 (d, 1 H) 7.89 (d, 2 H).

[000395] РХМС: (ESI) m/z 564 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13

[000396] (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



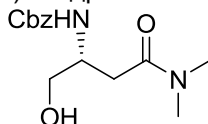
[000397] Гідроксид літію (1.42 г, 59.29 ммоль) добавляли до суміші (R)-етил 4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 12, 3.83 г, 6.78 ммоль) в ТГФ (27 мл), MeOH (9 мл) і води (1 мл). Суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 80 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→80 % EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (3.24 г, вихід: 89%).

[000398]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. -0.23 (s, 3 H) -0.06 (s, 3 H) 0.85 (s, 9 H) 1.19 - 1.49 (m, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 2.57 - 2.73 (m, 2 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.85 - 3.94 (m, 1 H) 4.61 (d,  $J=4.80$  Гц, 1 H) 6.82 (d,  $J=9.09$  Гц, 2 H) 7.13 (dd,  $J=7.58, 1.26$  Гц, 1 H) 7.24 (d,  $J=8.34$  Гц, 2 H) 7.30 (td,  $J=7.45, 1.52$  Гц, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 3 H) 7.60 (d,  $J=7.83$  Гц, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 2 H).

[000399] РХМС:  $m/z$  536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 14

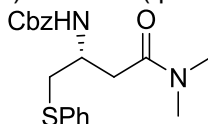
[000400] (R)-Бензил 4-(диметиламіно)-1-гідрокси-4-оксобутан-2-ілкарбамат



[000401] Розчин (R)-бензил-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 3, 18.4 г, 7.8 ммоль) в ТГФ (100 мл) продували, при кімнатній температурі, газоподібним диметиламіном протягом 5 хвилин. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин, реакційну суміш концентрували досуха, і очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання спочатку за допомогою 50% етилацетату/гексани і, далі, 100% ацетоном) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (20 г, вихід: 91.5 %).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 15

[000402] (R)-Бензил 4-(диметиламіно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-ілкарбамат



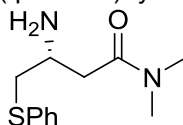
[000403] Дифеніл дисульфід (55.8 г, 0.3 моль) і  $\text{Bu}_3\text{P}$  (75 мл, 0.3 моль) добавляли послідовно до розчину (R)-бензил 4-(диметиламіно)-1-гідрокси-4-оксобутан-2-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 14, 48 г, 0.17 моль) в толуолі (100 мл). Суміш, яку одержували, нагрівали при 80 °С протягом 8 годин. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури і леткі речовини вилучали в вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 7 см висота x 14 см ширина, елюювання гексанами з наступним елююванням сумішшю 10:1, 2:1 потім 1:1 гексани/етилацетат) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (40 г, вихід: 63%).

[000404]  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.59 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.26-7.41 (m, 10H).

[000405] РХМС (ESI)  $m/z$  373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 16

[000406] (R)-3-аміно-N, N-диметил-4-(фенілтіо)бутанамід



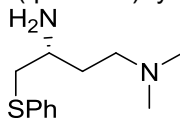
[000407] Суспензію (R)-бензил 4-(диметиламіно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 15, 40 г, 0.10 моль) в 40 % НВг в оцтовій кислоті (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, причому реакційна суміш протягом цього часу ставала однорідною. Суміш концентрували досуха, розбавляли водою (200 мл) і  $\text{AcOH}$  (200 мл) і промивали діетиловим ефіром (3x50 мл). Водну фазу доводили до значення рН приблизно 8-9 за допомогою твердого  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x). Об'єднані органічні фази сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту (15 г, 59 %), який використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 17 без додаткового очищення.

[000408]  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.37 (dd, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.89 (dd, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.30 (dd, 2H), 7.35 (d, 2H).

[000409] РХМС (ESI)  $m/z$  239  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 17

[000410] (3R)-4- $\text{N}^1$ ,  $\text{N}^1$ -диметиламін-1-(фенілтіо)бутан-2-амін



[000411] Розчин (R)-3-аміно-N,N-диметил-4-(фенілтіо)бутанаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 16,

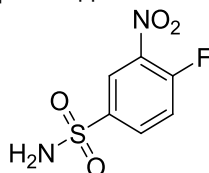
1.0 г, 4.2 ммоль) в ТГФ (30 мл) оброблювали, по краплях через додаткову лійку, розчином комплексу  $\text{BH}_3$ -ТГФ (16 мл, 1 М розчин в ТГФ, 16 ммоль). Одержуваний темний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш охолоджували до 0 °С і по краплях обробляли 5 мл MeOH, що приводило до енергійного виділення газу. Після того, як виділення газу припинилося, реакційну суміш концентрували досуха, повторно розчиняли в MeOH (35 мл) і концентрованої HCl (5 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, концентрували досуха і розподіляли між насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водну фазу екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3х) і об'єднані органічні фази промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , розчином солі, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували при зниженому тиску. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання ступінчастим градієнтом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 13% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (0.3 г, вихід: 32 %).

[000412]  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1.31 (m, 1 H), 1.64 (m, 1 H), 2.08 (m, 6 H), 2.25 (m, 2 H), 2.78 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.35 (m, 4 H).

[000413] PХМС (ESI)  $m/z$  225 (M+H) $^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 18

[000414] 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід



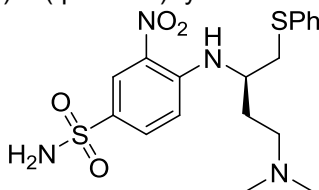
[000415] Розчин 2-фторнітробензолу (14.1 г, 0.10 моль) в хлорсульфоновій кислоті (30 мл) нагрівали при 80 °С протягом 10 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і її обережно виливали на лід (приблизно 100 г) в 500 мл колбі Ерленмейєра, що ефективно охолоджується льодом. Суміш, яку одержували, екстрагували діетиловим ефіром (2 x 200 мл), і об'єднані органічні екстракти концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 70 мл 1:1 (об/об) ТГФ/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , охолоджували до -78 °С і обережно обробляли концентрованим гідроксидом амонію (7.5 мл). Холодну суміш виливали в 5 М водн. HCl (50 мл), шари розділяли, водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 200 мл) і об'єднані органічні фази промивали 4 М водн. HCl, розчином солі, і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Вилучення летких речовин при зниженому тиску давало тверду речовину. Одержувану тверду речовину перекристалізовували із етилацетату і гексанів з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (15 г, 70 %).

[000416]  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 8.53 (dd, 1H), 8.20 (ddd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.72 (s, 2H).

[000417] PХМС (ESI)  $m/z$  219 (M-H) $^-$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 19

[000418] (R)-4-(4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід



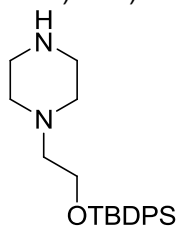
[000419] Розчин (R)-N $^1$ ,N $^1$ -диметиламін-4-(фенілтіо)бутан-1,3-діаміну (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 17, 25 мг, 0.11 ммоль) в ДМФА (5 мл) і DIPEA (0.01 мл) обробляли 4-фтор-3-нітробензолсульфонамідом (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 18, 24.9 мг, 0.11 ммоль) в одну порцію, і суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали в воду і екстрагували за допомогою EtOAc (2x 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали розчином солі, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували в вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елюювання ступінчастим градієнтом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ , 13 % MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , насиченого  $\text{NH}_3(\text{r})$ ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (31 мг, вихід: 66%) після перекристалізації із EtOAc.

[000420]  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1.83 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 2.21 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 3.30 (br m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.17 (t, 2H), 7.25 (dd, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.70 (dd, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H).

[000421] PХМС (ESI)  $m/z$  425 (M+H) $^+$ .

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 20

[000422] 1-(2-(трет-Бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин

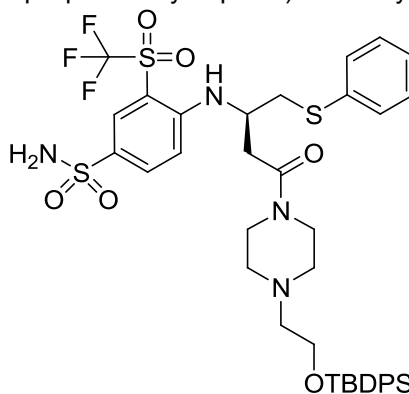


[000423] 2-(Піперазин-1-іл)етанол (1.000 г, 7.68 ммоль) розчиняли в ДХМ (35.1 мл) і добавляли піридин (0.932 мл, 11.52 ммоль) і, далі, DMAP (0.094 г, 0.77 ммоль). До розчину добавляли трет-бутилхлордифенілсилан (2.368 мл, 9.22 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елюювання 10% MeOH/ДХМ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (2.73 г, вихід: 96 %).

[000424] РХМС: (ESI)  $m/z$  369  $[M+H]^+$ .

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 21

[000425] (R)-4-(4-(4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

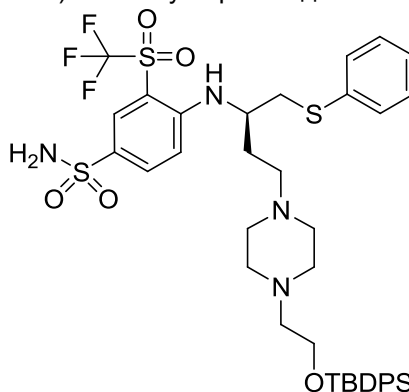


[000426] HATU (0.915 г, 2.41 ммоль) і DIPEA (0.701 мл, 4.01 ммоль) добавляли послідовно до розчину (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 1.0 г, 2.01 ммоль) і 1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазину (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 20, 0.894 г, 2.21 ммоль) в DMA (2.0 мл). Добавляли додатковий DMA (1.7 мл) і суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали за допомогою  $H_2O$  (2х), 1 н.  $NaHSO_4$  (водн.) і насиченим водн.  $NaHCO_3$ . Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ), і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту (2.0 г, вихід: кількісний), який використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 22 без додаткового очищення.

[000427] РХМС: (ESI)  $m/z$  849  $[M+H]^+$ .

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 22

[000428] (R)-4-(4-(4-(2-(трет-Бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

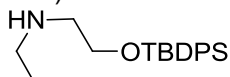


[000429] (R)-4-(4-(4-(2-(трет-Бутилдифенілсилілокі)етил)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 21, 0.98 г, 1.15 ммоль) розчиняли в ТГФ (4.6 мл), в атмосфері азоту, і добавляли розчин комплексу боран-ТГФ (1М в ТГФ; 6.93 мл, 6.93 ммоль). Суміш розбавляли  $\text{NH}_3$  в MeOH (7 н., 20 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл), промивали водою (40 мл), і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало концентрат, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (245 мг, вихід: 25% ).

[000430] РХМС: (ESI) m/z 835  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 23

[000431] 2-(трет-Бутилдифенілсилілокі)-N-етилетанамін

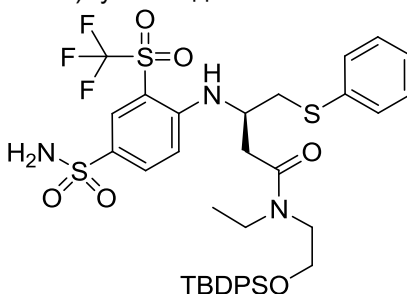


[000432] Імідазол (1.53 г, 22.44 ммоль) і розчин трет-бутилхлордифенілсилану (4.63 г, 16.83 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли послідовно до розчину 2-(етиламіно)етанолу (1.099 мл, 11.22 ммоль) в ДХМ (30 мл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали за допомогою 1 н. водн.  $\text{NaHSO}_4$  і насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (2.95 г, вихід: 80 %).

[000433] РХМС: (ESI) m/z 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 24

[000434] (R)-N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)-N-етил-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід

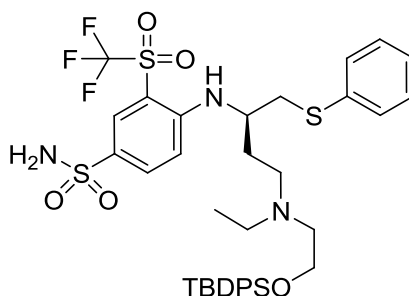


[000435] 2-(трет-Бутилдифенілсилілокі)-N-етилетанамін (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 23, 0.263 г, 0.80 ммоль) в ТГФ (2.5 мл), діетил 4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-іл фосфат (0.480 г, 1.60 ммоль) і DIPEA (0.280 мл, 1.60 ммоль) добавляли послідовно до розчину (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 0.4 г, 0.80 ммоль) в ТГФ (5.0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали за допомогою 1 н. водн.  $\text{NaHSO}_4$  і насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (590 мг, вихід: 91% ).

[000436] РХМС: (ESI) m/z 808  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 25

[000437] (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

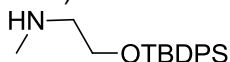


[000438] (R)-N-(2-(трет-Бутилдифенілсилілокси)етил)-N-етил-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 24, 0.59 г, 0.73 ммоль) розчиняли в ТГФ (4.6 мл), в атмосфері азоту, і добавляли розчин комплексу боран-ТГФ (1М в ТГФ; 2.2 мл, 2.2 ммоль) і одержуваний розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Добавляли додатковий розчин комплексу боран-ТГФ (1М в ТГФ; 2.2 мл, 2.2 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували при температурі навколишнього середовища протягом додаткових 6 годин. Суміш розбавляли  $\text{NH}_3$  в MeOH (7 н., 20 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою EtOAc (75 мл), промивали водою (40 мл), і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало концентрат, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (280 мг, вихід: 48% ).

[000439] РХМС: (ESI) m/z 796  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 26

[000440] 2-(трет-Бутилдифенілсилілокси)-N-метилетанамін

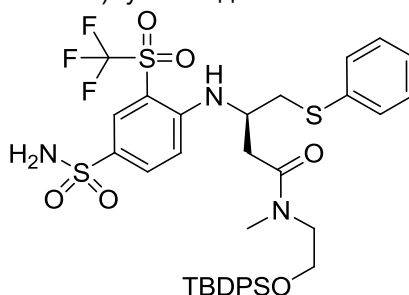


[000441] Зазначену в заголовку сполуку (4.1 г, вихід: 49%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 23, використовуючи 2-(метиламіно)етанол (2.0 г, 26.6 ммоль) як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/ 10% MeOH в ДХМ з 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

[000442] РХМС: (ESI) m/z 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 27

[000443] (R)-N-(2-(трет-Бутилдифенілсилілокси)етил)-N-метил-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід

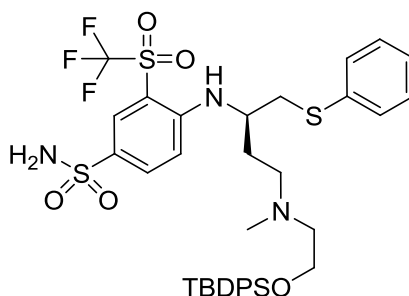


[000444] Зазначений в заголовку продукт (590 мг, вихід: 93%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 24, використовуючи (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 400 мг, 0.8 ммоль) і 2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-N-метилетанамін (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 26, 251 мг, 0.8 ммоль) як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100 % EtOAc/гексани).

[000445] РХМС: (ESI) m/z 794  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 28

[000446] (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



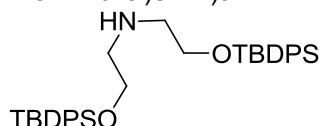
[000447] Зазначену в заголовку сполуку (230 мг, вихід: 40%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 25, використовуючи (R)-N-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-N-метил-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-

5 (трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 27, 590 мг, 0.74 ммоль) як вихідну речовину. Зазначену в заголовку сполуку очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100 % EtOAc/гексани).

[000448] РХМС: (ESI) m/z 780 [M+H]<sup>+</sup>.

10 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 29

[000449] Біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)амін

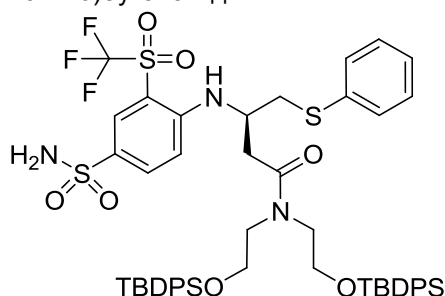


[000450] Зазначену в заголовку сполуку (4.8 г, вихід: 87%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 23 використовуючи 2,2'-азандіілдіетанол (1.0 г, 9.51 ммоль) як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→50 % EtOAc/гексани).

[000451] РХМС: (ESI) m/z 582 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 30

20 [000452] (R)-N,N-Біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід

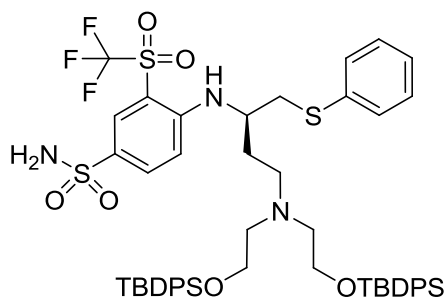


[000453] Зазначений в заголовку продукт (1.06 г, вихід: 83%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 24 використовуючи (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 600 мг, 1.2 ммоль) і біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)амін (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 29, 0.700 г, 1.20 ммоль) як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани).

30 [000454] РХМС: (ESI) m/z 1062 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 31

[000455] (R)-4-(4-(Біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



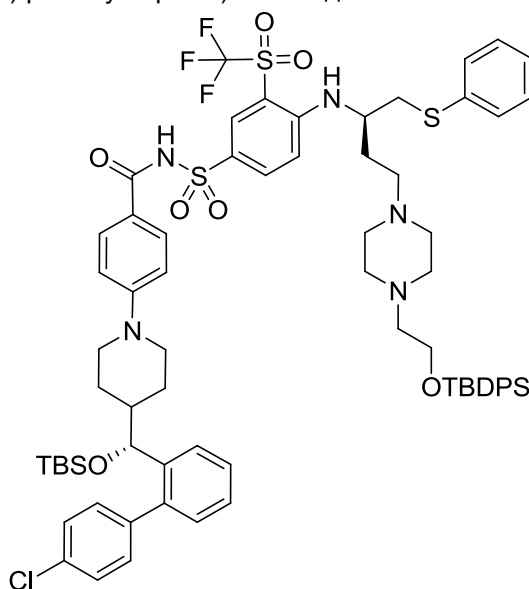
[000456] Зазначений в заголовку продукт (800 мг, вихід: 77 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 25 використовуючи (R)-N,N-біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-

5 (трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 30, 1.05 г, 0.99 ммоль) як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→50 % EtOAc/гексани).

[000457] РХМС: (ESI) m/z 1048 [M+H]<sup>+</sup>.

10 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 32

[000458] 4-(4-((R)-(трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



15 [000459] (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 56.5 мг, 0.11 ммоль), (R)-4-(4-(4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-

20 (трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 22, 80 мг, 0.1 ммоль), DMAP (35.1 мг, 0.29 ммоль), і EDC (36.7 мг, 0.19 ммоль) поміщали в 50 мл колбу і продували азотом. Добавляли ДХМ (0.96 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (40 мл) і промивали за допомогою 1 н. бісульфату натрію (35 мл) і, далі, насиченим водн. бікарбонатом натрію (40 мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту (147 мг, вихід: кількісний), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ

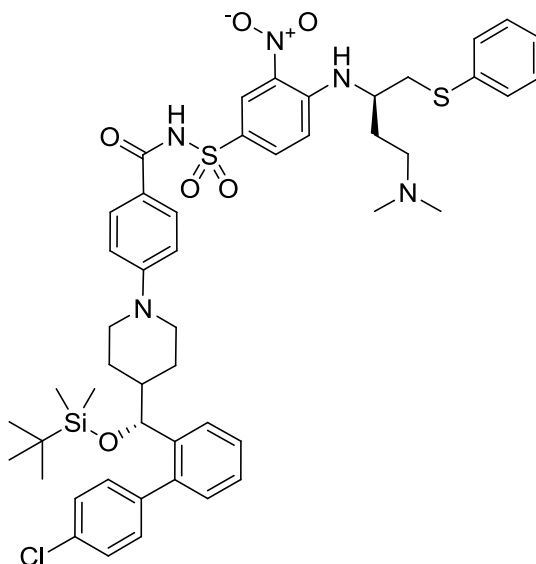
25 1 без додаткового очищення.

[000460] РХМС: (ESI) m/z 1354 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 33

[000461] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід





[000462] Зазначений в заголовку продукт (162.8 мг, вихід: 32%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 32, використовуючи (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 249.6 мг, 0.47 ммоль) і (R)-4-(4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 19, 208.8 мг, 0.49 ммоль). Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→10 % MeOH/ДХМ).

[000463]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. -0.24 (s, 3 H) -0.07 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 1.47 - 1.62 (m, 1 H) 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 2.04 - 2.18 (m, 1 H) 2.43 (s, 6 H) 2.50 - 2.77 (m, 4 H) 3.15 (d, J=5.84 Гц, 2 H) 3.65 - 3.87 (m, 2 H) 4.07 (s, 1 H) 4.60 (d, 1 H) 6.68 - 6.82 (m, 3 H) 7.08 - 7.45 (m, 12 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 7.70 (d, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 8.64 (s, 2 H).

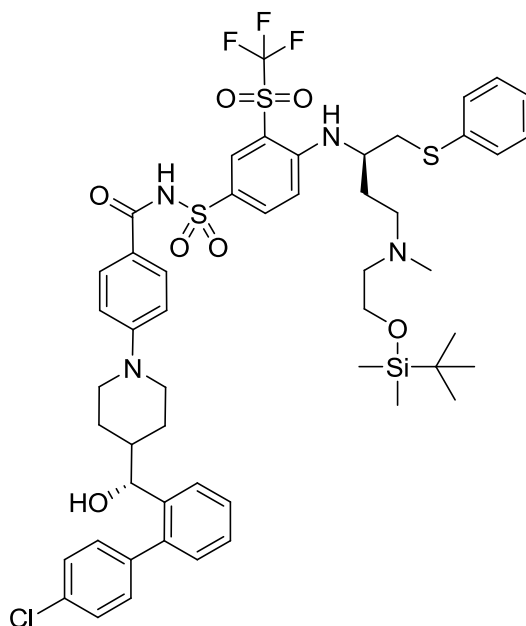
[000464] РХМС:  $m/z$  942  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000465] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.1 г/дл
Лампа:	Натрієва
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° С
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$
$[\alpha]_D^{20}$ :	-13°

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 34

[000466] N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензамід



[000467] До жовтого розчину (R)-4-4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 1.64 г, 3.89 ммоль), (R)-4-4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 67, 2.68 г, 4.09 ммоль), DMAP (0.95 г, 7.78 ммоль) і дихлорметану (41 мл) добавляли EDC (1.492 г, 7.78 ммоль). Після перемішування протягом 16 годин, суміш розбавляли насиченим водним бікарбонатом натрію. Шари розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (x2). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г SiO<sub>2</sub>, ізократичний 50% етилацетат в гексанах протягом 50 хвилин, потім 50→65% етилацетат в гексанах протягом 30 хвилин і, далі, 65→100% етилацетат в гексанах протягом 20 хвилин, і потім 0→10% метанол в етилацетаті протягом 20 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (3.25 г, вихід: 79%).

[000468] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, at 27 °C) δ 10.09 (br. s, 0.4H), 8.11 (d, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.10 - 7.54 (m, 12H), 6.89 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 5.21 (d, 1H), 4.24 - 4.39 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.73 (br. s., 3H), 3.52 - 3.66 (m, 1H), 3.19 - 3.38 (m, 2H), 2.67 - 3.01 (m, 4H), 2.39 - 2.66 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.53 - 1.71 (m, 1H), 0.96 - 1.15 (m, 2H), 0.83 - 0.93 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[000469] <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -78.91 (3F).

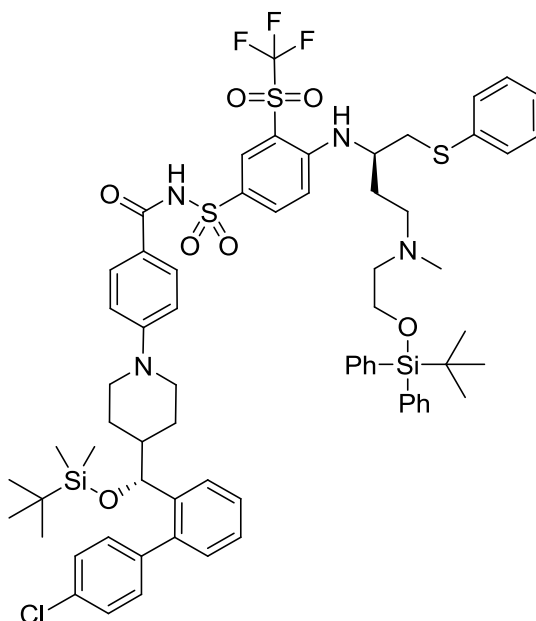
PXMC: (ESI) m/z 1059.4, 1061.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[000470] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.14 г/дл
Лампа:	Натрієва
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° C
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
[α] <sub>D</sub>	-2

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 34A

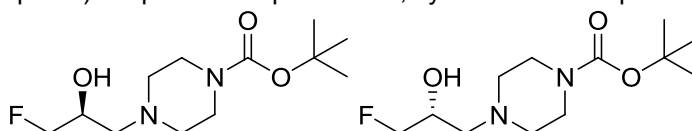
[000471] 4-4-((R)-4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



[000472] Зазначений в заголовку продукт (110 мг, вихід: 88 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 32, використовуючи 4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 56.7 мг, 0.11 ммоль) і (R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 28, 75 мг, 0.10 ммоль) як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→30 % EtOAc/гексани).

#### ПРОМІЖНА СПОЛУКА 35

[000473] (S)-трет-бутил 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів



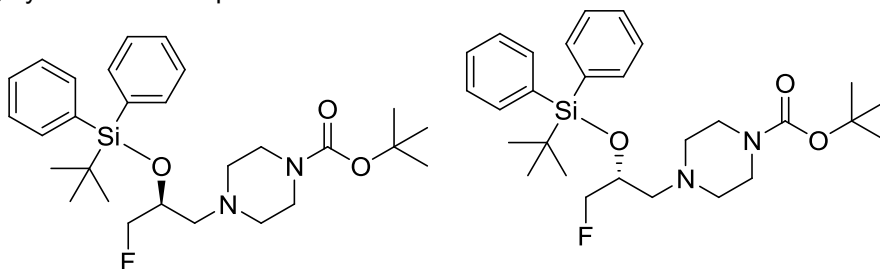
[000474] Трет-бутил піперазин-1-карбоксилат (2.448 г, 13.15 ммоль) розчиняли в етанолі (44.0 мл) і до розчину добавляли епіфторгідрин (1.00 г, 13.15 ммоль), і одержувану реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і сушили в високому вакуумі протягом ночі з одержанням зазначених в заголовку продуктів (0.345 г, вихід: кількісний) у вигляді суміші енантіомерів.

[000475] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 4.59 – 4.46 (m, 1 H), 4.45 – 4.32 (m, 1 H), 3.98 (m, 1 H), 3.52 – 3.46 (m, 4 H), 2.66 – 2.55 (m, 3 H), 2.47 – 2.38 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H).

[000476] РХМС:(ESI) m/z 263[M+H]<sup>+</sup>.

#### ПРОМІЖНА СПОЛУКА 36

[000477] (S)-трет-бутил 4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил 4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів



[000478] (S)-трет-бутил 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил 4-(3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА

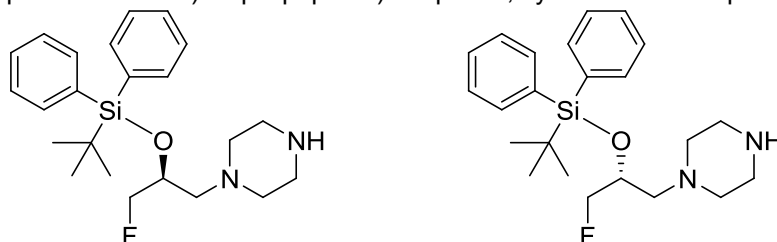
35, 3.45 г, 13.15 ммоль) розчиняли в ДМФА (39.0 мл) і добавляли імідазол (1.790 г, 26.30 ммоль). До розчину добавляли трет-бутилдифенілхлорсилан (5.06 мл, 19.73 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (2x). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і очищали за допомогою СФХ хроматографії, елюючи 90% CO<sub>2</sub>/10% MeOH, з одержанням зазначених в заголовку продуктів, у вигляді суміші енантіомерів (3.77 г, вихід: 57%).

[000479] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 7.73 – 7.70 (m, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 6H), 4.49 – 4.37 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.50 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4 H), 2.45 – 2.32 (m, 2 H), 2.22 – 2.14 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.07 (s, 9H).

[000480] РХМС: (ESI) m/z 501[M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 37

[000481] (S)-1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазинову сполуку і (R)-1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин, суміш енантіомерів



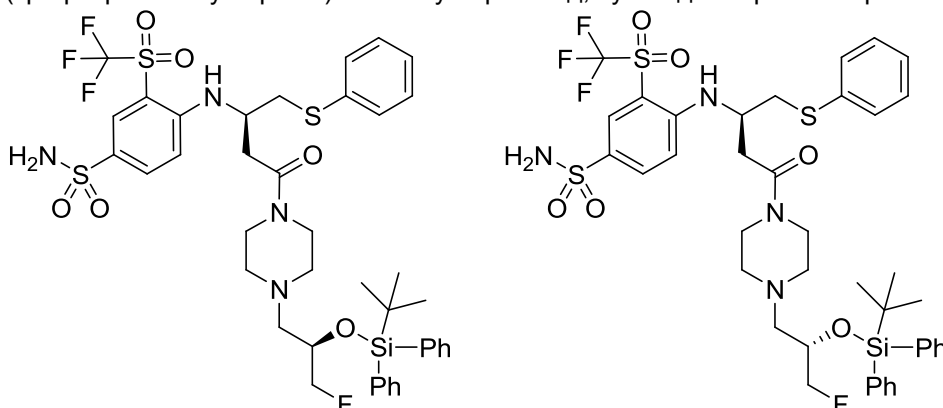
[000482] (S)-трет-бутил 4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-карбоксилат і (R)-трет-бутил 4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 36, 3.7 г, 7.39 ммоль), розчиняли в ДХМ (31.0 мл) і добавляли ТФО (5.69 мл, 73.89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску і сушили в високому вакуумі протягом ночі з одержанням зазначених в заголовку продуктів (3.12 г, вихід: 82%).

[000483] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 7.68 - 7.63 (m, 4 H), 7.50 – 7.41 (m, 6H), 4.48 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.24 – 2.20 (m, 4H), 1.00 (s, 9H).

[000484] РХМС: (ESI) m/z 401 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 38

[000485] 4-((R)-4-(4-((R)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-(4-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш діастереоізомерів



[000486] (S)-1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазинову сполуку і (R)-1-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 37, 0.194 г, 0.48 ммоль) в ТГФ (1.5 мл), діетил 4-оксобензо[d][1,2,3]триазин-3(4H)-іл фосфат (0.276 г, 0.92 ммоль) і DIPEA (0.161 мл, 0.92 ммоль) добавляли послідовно до розчину (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 0.23 г, 0.46 ммоль) в ТГФ (3.0 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали за допомогою 1 н. водн. NaHSO<sub>4</sub> і насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г

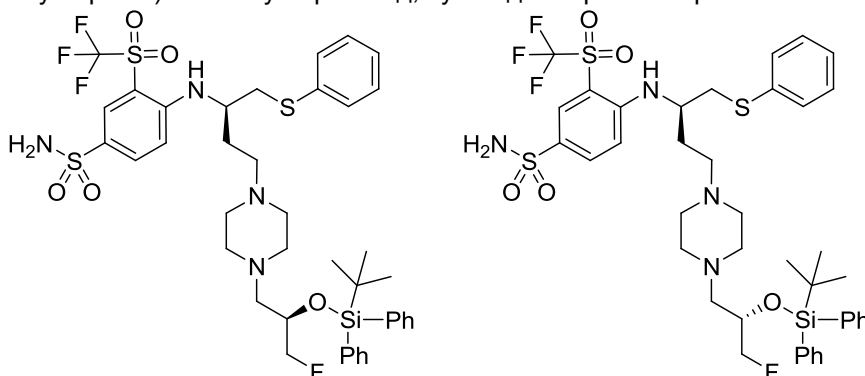
силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначених в заголовку продуктів (280 мг, вихід: 69%).

[000487]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 8.18 (d, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2 H), 7.73 - 7.68 (m, 4 H), 7.48 - 7.23 (m, 11H), 6.62 (d, 1 H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 1.05 (s, 9H).

[000488] РХМС: (ESI)  $m/z$  881  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 39

[000489] 4-((R)-4-(4-((R)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-(4-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш діастереоізомерів



[000490] Зазначений в заголовку продукт (130 мг, вихід: 55 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 25, використовуючи

4-((R)-4-(4-((R)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і

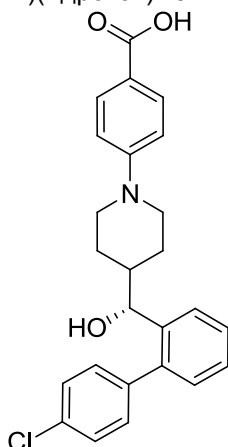
4-((R)-4-(4-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш

діастереоізомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 38, 0.24 г, 0.27 ммоль), як вихідні речовини. Зазначені в заголовку продукти очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→50 % ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> (10:1:0.1).

[000491] РХМС: (ESI)  $m/z$  867  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40

[000492] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



[000493] Розчин (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11А (Сполука, що елюється першою), 5.37 г, 11.93 ммоль) в ТГФ (160 мл), воді (40 мл), і метанолі (40 мл) перемішували при 50 °С протягом ночі. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску і одержуваний залишок розбавляли водою (100 мл). Значення рН розчину встановлювали на ~5 за допомогою 1 н. водн. HCl (35 мл), сприяючи утворенню осаду. Білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, і промивали водою (~150 мл). Осад на фільтрі сушили протягом ночі в високому вакуумі при 50 °С з одержанням зазначеного в заголовку продукту (4.0 г, вихід: 79%).

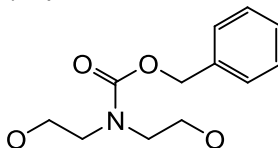
[000494]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 0.63 (qd, 3.79 Гц, 1 H) 0.72 - 1.00 (m, 2 H) 1.35 -

1.49 (m, 1 H) 1.67 (d, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 2.46 (t, 1 H) 3.43 (d, 1 H) 3.59 (d, 1 H) 4.09 (d, 1 H) 6.63 (d, 2 H) 6.91 (dd, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 4 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.36 (d, 1 H) 7.47 (d, 2 H).

[000495] РХМС: (ESI) m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 41

5 [000496] Бензил біс(2-гідроксіетил)карбамат



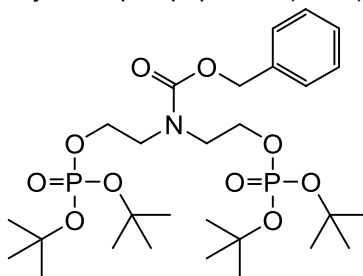
[000497] Суспензію 2,2'-азандіілдіетанолу (7.3 мл, 76.09 ммоль), карбонату натрію (18.33 г, 172.94 ммоль), ацетону (125 мл), і води (125 мл) при 0 °С обробляли по краплях протягом 15 хвилин Cbz-Cl (10.25 мл, 69.17 ммоль). Суспензію перемішували додаткові 3 години при 0 °С. 10 Суспензію розбавляли водою (500 мл) і екстрагували за допомогою CHCl<sub>3</sub> (2 x 250 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання MeOH/ДХМ, 0→10% протягом 40 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (12.5 г, вихід: 76 %).

15 [000498] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 3.04 - 3.22 (m, 1 H) 3.28 - 3.43 (m, 1 H) 3.51 (br. s., 4 H) 3.80 (d, 4 H) 5.16 (s, 2 H) 7.24 - 7.60 (m, 5 H).

[000499] РХМС: (ESI) m/z 262 [M+Na]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 42

[000500] Бензил біс(2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил)карбамат



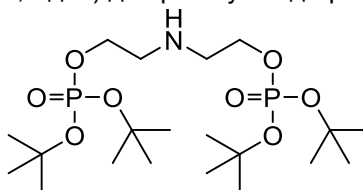
20 [000501] Розчин бензил біс(2-гідроксіетил)карбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 41, 1.8 г, 7.52 ммоль), ди-трет-бутил діетилфосфорамідиту (5.6 мл, 18.81 ммоль), і ТГФ (80 мл), обробляли 1Н-тетразолом (1.58 г, 22.57 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв при температурі навколишнього середовища, згодом охолоджували до -78 °С і порціями добавляли м-ХПБК 25 (7.42 г, 30.09 ммоль) протягом 2 хвилин. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при -78 °С і дозволяли нагрітися до кімнатної температури. Об'єм летких речовин зменшували до 2/3 від загального об'єму при зниженому тиску, тим часом підтримуючи температуру водяної бані на відмітці 30 °С. Концентрат розбавляли етилацетатом (300 мл), промивали 10% водн. бісульфітом натрію (100 мл), насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (4x 100 мл), сушили над сульфатом 30 натрію. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→20% MeOH в ДХМ протягом 53 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2.5 г, вихід: 53 %).

35 [000502] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1.42 - 1.51 (m, 36 H) 3.58 - 3.66 (m, 4 H) 3.99 - 4.12 (m, 4 H) 5.16 (s, 2 H) 7.39 (d, 5 H).

[000503] РХМС: (ESI) m/z 624 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 43

[000504] 2,2'-азандіілбіс(етан-2,1-діїл) ди-трет-бутил дифосфат



40 [000505] Суміш Pd на вуглєці (5%, 0.64 г, 0.30 ммоль), бензил біс(2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил)карбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 42, 2.500 г, 4.01 ммоль), і MeOH (50 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 2 годин. Каталізатор відфільтровували на набивці Celite® і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в

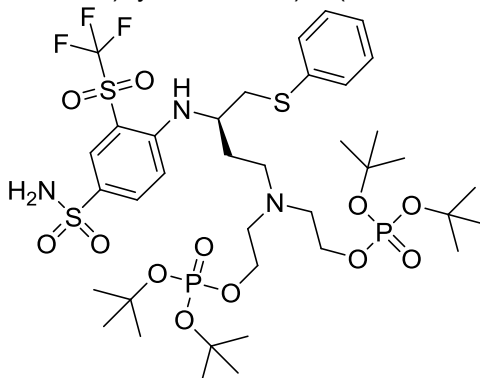
заголовку сполуки (1.65 г, 84 %), яку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 44 без додаткового очищення.

[000506]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1.48 - 1.58 (m, 36 H) 2.93 (s, 4 H) 3.99 - 4.22 (m, 4 H)

5 [000507] РХМС:  $m/z$  490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 44

[000508] (R)-Ди-трет-бутил 2,2'-(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) дифосфат



10 [000509] 2,2'-азандіілбіс(етан-2,1-дііл) ди-трет-бутил дифосфат

Розчин 2,2'-азандіілбіс(етан-2,1-дііл) ди-трет-бутил дифосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 43, 336 мг, 0.69 ммоль), (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 276 мг, 0.57 ммоль), і ДХМ (10 мл) обробляли триацетоксисборогідридом натрію (242 мг, 1.14 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) і промивали бікарбонатом натрію (насиченим, 30 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0 $\rightarrow$ 10% MeOH в ДХМ протягом 19 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (311 мг, вихід: 57 %).

[000510]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1.36 - 1.52 (m, 36 H) 1.65 (s, 1 H) 2.04 (s, 1 H) 2.45 - 2.94 (m, 6 H) 3.21 (d, 2 H) 3.83 (q, 4 H) 4.05 - 4.31 (m, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 6.95 (d, 2 H) 7.19 - 7.49 (m, 5 H) 7.96 - 8.09 (m, 1 H) 8.19 (d, 1 H).

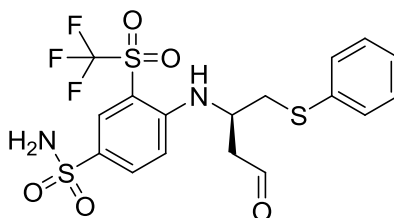
[000511] РХМС: (ESI)  $m/z$  956  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 [000512] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.1 г/дл
Лампа:	Натрієва
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° C
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	Дихлорметан
$[\alpha]_D^{20}$ :	+12

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45

[000513] (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



30 [000514] Суміш (R)-метил 4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутаноату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 7, 3.1 г, 6.05 ммоль) в ДХМ (155 мл) охолоджували до -78 °C і по краплях добавляли DIBAL-H в гептані (18.1 мл, 18.1 ммоль). Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 3 годин при -78 °C. Послідовно добавляли метанол (8 мл) і водний розчин сегнетової солі (15.0 мл), і реакційну

суміш нагрівали до к.т. До реакційної суміші добавляли воду (150 мл), і шари розділяли. Органічний шар промивали водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), і концентрували в вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2.9 г, вихід: майже кількісний).

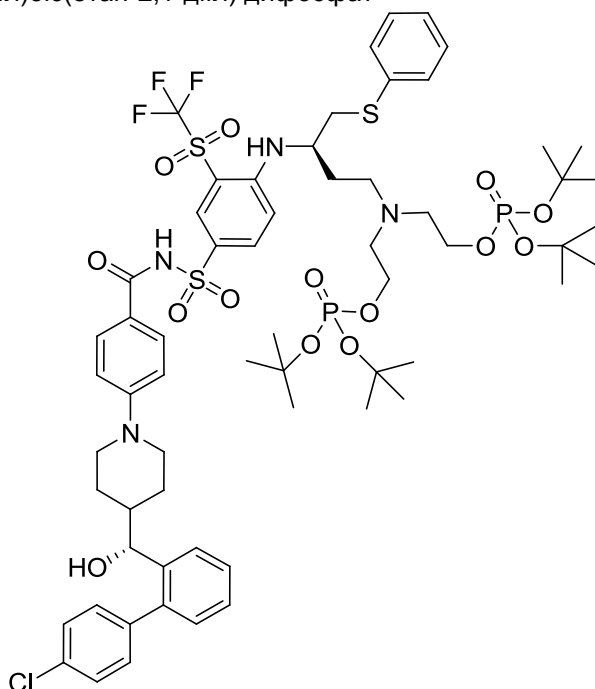
5 [000515]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  м.д. 2.99 (dd, 2 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 4.22 (br. s., 1 H) 4.78 (s, 1 H) 6.59 (d, 1 H) 7.19 (d, 1 H) 7.30 - 7.50 (m, 3 H) 7.88 (dd, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 9.77 (s, 1 H).

[000516] РХМС: (ESI)  $m/z$  481  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

10 [000517] В масштабах більших, ніж 3.1 г, ПРОМІЖНА СПОЛУКА 7 руйнує розчин в дихлорметані при  $-78^\circ\text{C}$ . Тому, для відновлення, з залученням  $> 3.1$  г ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 7, порядок додавання змінювали так, що розчин ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 7 в тетрагідрофурані добавляли до розчину DIBAL-H при  $-78^\circ\text{C}$  при підтримуванні внутрішньої реакційної температури  $\leq -70^\circ\text{C}$ . Після того, як додавання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 7 було завершено, реакційну суміш перемішували і обробляли способом, що ідентичний описаному вище.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 46

15 [000518] Ди-трет-бутил 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) дифосфат



20 [000519] Розчин (R)-ди-трет-бутил 2,2'-(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамоїл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) дифосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 44, 311 мг, 0.33 ммоль), (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 137 мг, 0.33 ммоль), EDC (125 мг, 0.65 ммоль), DMAP (79 мг, 0.65 ммоль), триетиламіну (0.1 мл, 0.65 ммоль) і ДХМ (10 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 72 годин. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску і концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 80 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0 $\rightarrow$ 10% MeOH в ДХМ протягом 19 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (258 мг, вихід: 58 %).

30 [000520]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.92 - 1.37 (m, 3 H) 1.37 - 1.55 (m, 37 H) 1.56 - 1.89 (m, 3 H) 2.04 (s, 2 H) 2.54 - 2.89 (m, 8 H) 3.20 (dd, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 4.00 (m, 5 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.40 - 4.60 (m, 1 H) 6.67 - 6.92 (m, 3 H) 7.09 - 7.55 (m, 13 H) 7.56 - 7.73 (m, 3 H) 8.07 - 8.21 (m, 1 H) 8.40 (d, 1 H).

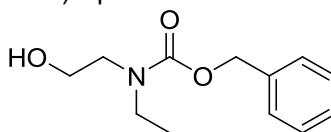
[000521] РХМС: (ESI)  $m/z$  1359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000522] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.1 г/дл
Лампа:	Натрієва
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	$20^\circ\text{C}$
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл



Розчинник: Дихлормет  
ан  
[α]= +14  
ПРОМІЖНА СПОЛУКА 47  
[000523] Бензил етил(2-гідроксietил)карбамат

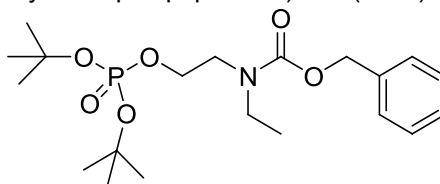


[000524] Бензилхлорформіат (5.91 г, 34.67 ммоль) і триетиламін (5.2 мл) добавляли послідовно до розчину 2-(етиламіно)етанолу (3.0 г, 33.66 ммоль) в ДХМ (180 мл) при 0 °С. Льодяну баню вилучали і реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Розчин промивали 10% лимонною кислотою (100 мл) і H<sub>2</sub>O (2 x 100 мл) і концентрували в вакуумі. Органічну фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску, і концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 60→100% EtOAc/гексани протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (7.29 г, вихід: 97%).

[000525] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1.16 (t, 3 H) 3.29 - 3.53 (m, 4 H) 3.79 (br. s., 2 H) 5.17 (s, 2 H) 7.27 - 7.45 (m, 5 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48

[000526] Бензил 2-(ди-трет-бутоксифосфорилоксі)етил(етил)карбамат

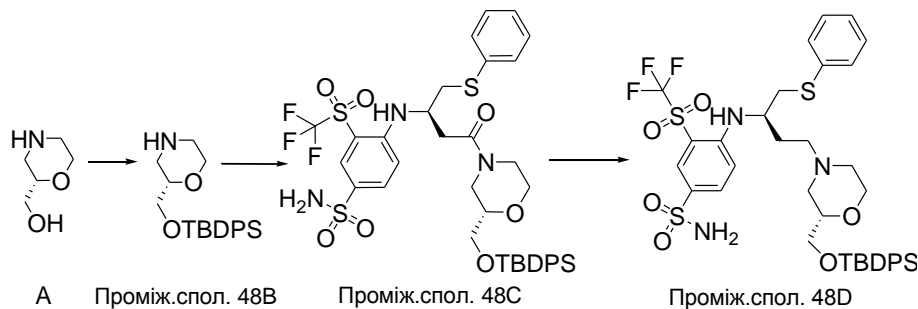


[000527] Розчин бензил етил(2-гідроксietил)карбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 47, 1.0 г, 4.48 ммоль) і ди-трет-бутил діетилфосфорамідиту (4.47 мл, 16.1 ммоль) в ТГФ (146 мл) обробляли тетразолом (1.57 г, 22.39 ммоль) в одну порцію. Суміш, яку одержували, перемішували при к.т. протягом 50 хвилин, причому прозорий розчин став мутним. Суміш охолоджували з використанням бані з сумішшю ацетон/сухий лід (~ -77 °С) і добавляли м-ХПБК (6.96 г) протягом ~ 1 хвилини. Суміш перемішували в цих умовах протягом 20 хвилин і згодом дозволяли нагрітися до к.т. протягом 10 хвилин. Добавляли бісульфіт натрію (водн., 10% мас./об., 3.41 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин, концентрували в вакуумі, розбавляли за допомогою EtOAc (200 мл), і промивали бісульфітом натрію (водн., 100 мл), і NaHCO<sub>3</sub> (водн., 5% мас./об., 100 мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100% EtOAc в гексанах) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1.1 г, вихід: 60%).

[000528] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1.28 (t, 3 H) 1.40 - 1.53 (s, 18 H) 2.97 - 3.08 (m, 2 H) 3.56 (d, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48А

[000529] Стереохімію ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 48 визначали на основі методики, описаної нижче:



[000530] Стадія 1: Піридин (0.207 мл, 2.56 ммоль) і DMAP (0.021 г, 0.17 ммоль) добавляли до розчину (S)-морфолін-2-ілметанолу (A, Tyger Scientific Inc, 0.2 г, 1.71 ммоль) в ДХМ (5.0 мл) з наступним додаванням трет-бутилхлордифенілсилану (0.526 мл, 2.05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували при

зниженому тиску і концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 10% MeOH/ДХМ) з забезпеченням (S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну В (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48В, 0.26 г, вихід: 43 %).

[000531] РХМС:  $m/z$  356  $[M+H]^+$ .

5 [000532] Стадія 2: (R)-4-(Фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 1.51 г, 3.03 ммоль) добавляли до розчину (S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48В, 1.185 г, 3.33 ммоль) в ДМФА (9.04 мл) з наступним послідовним додаванням DIPEA (1.058 мл, 6.06 ммоль), EDC (0.871 г, 4.54 ммоль) і НОВТ (0.696 г, 4.54 ммоль). Одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім розбавляли за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали за допомогою  $H_2O$  (2х), 1 н. водн.  $NaHSO_4$ , насичений водн.  $NaHCO_3$  і розчином солі. Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 50% EtOAc/гексани) з

10 забезпеченням 4-((2R)-4-(2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл) бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48С, 2.380 г, вихід: 94 %).

[000533] РХМС:  $m/z$  837  $[M+H]^+$ .

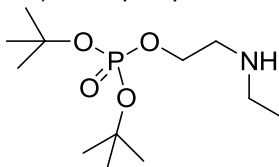
[000534] Стадія 3: розчин комплексу  $BH_3 \cdot TGF$  (0.6 мл, 0.6 ммоль) повільно добавляли до розчину 4-((2R)-4-(2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48С, 0.083 г, 0.10 ммоль) і ТГФ (0.4 мл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли розчином  $NH_3$  в MeOH (7 н., 20 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Упарювання летких речовин при

25 зниженому тиску давало залишок, який розбавляли за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивали за допомогою  $H_2O$  (2х), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з забезпеченням 4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно-1-ил)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48D, 0.030 г, 37 %), який узгоджувався з ПРОМІЖНОЮ СПОЛУКОЮ 48 при дослідженні при попередньо протестованих умовах хіральної ВЕРХ.

30 [000535] РХМС:  $m/z$  822  $[M+H]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 49

[000536] Ди-трет-бутил 2-(етиламіно)етил фосфат

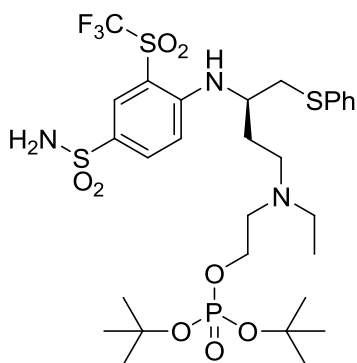


35 [000537] Бензил 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил(етил)карбамат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 48, 0.9 г, 2.17 ммоль) розчиняли в метанолі (5 мл), і добавляли 5% Pd на деревному вугіллі (0.10 г). Реакційну суміш перемішували при к.т. в атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і концентрували в вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0.57 г, вихід: 94%).

[000538]  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1.15 (t, 3 H) 1.42 - 1.55 (m, 18 H) 2.72 (d, 2 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 2 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 50

45 [000539] (R)-ди-трет-бутил 2-(етил(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)аміно)етил фосфат



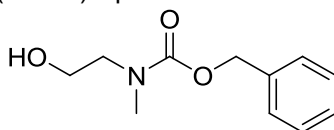
[000540] Розчин ди-трет-бутил 2-(етиламіно)етил фосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 49, 455 мг, 1.62 ммоль) в 1,2-дихлоретані (0.5 мл) при к.т. добавляли до розчину (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 0.78 г, 1.62 ммоль) і 1,2-дихлоретану (10.0 мл). Одержувану реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин при к.т. і добавляли твердий триацетоксиборогідрид натрію (0.514 г, 2.42 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували при к.т. протягом 4 годин. До реакційної суміші добавляли розчин NaOH (водн., 0.5 н., 40 мл) і ДХМ (20 мл). Після перемішування протягом 15 хв при к.т., шари розділяли. Після розділення, органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, розчином солі, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), і концентрували в вакуумі. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, силікагель, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (610 мг, вихід: 50%).

[000541] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 0.96 (t, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 18 H) 1.58 (s, 3 H) 2.37 - 2.60 (m, 4 H) 3.10 (d, 2 H) 3.71 (d, 2 H) 3.91 - 4.08 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.75 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 4 H) 7.93 (dd, 1 H) 8.26 (d, 1 H).

[000542] РХМС: (ESI) m/z 746 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 51

[000543] Бензил 2-гідроксіетил(метил)карбамат

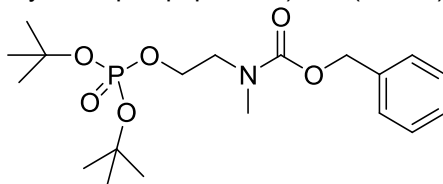


[000544] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 47, використовуючи 2-(метиламіно)етанол (2.3 г, 30.62 ммоль) як вихідну речовину, з наступним очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елюювання за допомогою 60→100% EtOAc/гексани протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (5.96 г, вихід: 93%).

[000545] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 2.25 (br. s., 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.48 (t, 2 H) 3.78 (br. s., 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.21 - 7.44 (m, 5 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 52

[000546] Бензил 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил(метил)карбамат

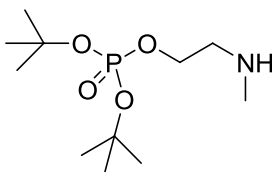


[000547] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 48, використовуючи бензил 2-гідроксіетил(метил)карбамат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 51, 0.46 г, 2.20 ммоль) як вихідну речовину, з наступним очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (590 мг, вихід: 67%).

[000548] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1.39 - 1.53 (m, 18 H) 2.95 - 3.09 (m, 3 H) 3.56 (d, 2 H) 4.07 (dd, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.25 - 7.43 (m, 5 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 53

[000549] Ди-трет-бутил 2-(метиламіно)етил фосфат

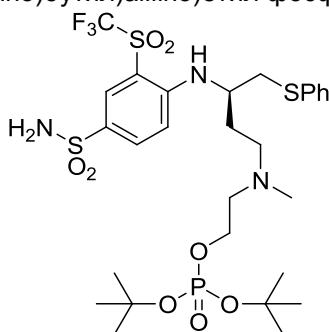


[000550] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 49, використовуючи бензил 2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил(метил)карбамат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 52, 0.59 г, 1.47 ммоль) як вихідну речовину, з одержанням зазначеного в заголовку продукту (370 мг, вихід: 95%).

[000551]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1.48 - 1.55 (m, 18 H) 2.67 (s, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 54

[000552] (R)-ди-трет-бутил 2-(метил(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)аміно)етил фосфат



[000553] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 50, використовуючи (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 0.68 г, 1.4 ммоль) і

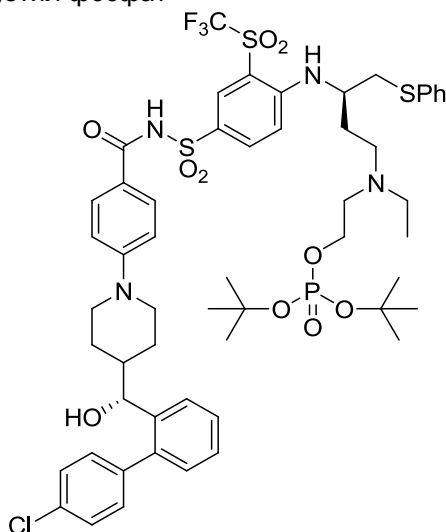
ди-трет-бутил 2-(метиламіно)етил фосфат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 53 0.37 мг, 1.4 ммоль) як вихідні речовини, з наступним очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (640 мг, вихід: 62%).

[000554]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 1.35 - 1.52 (m, 18 H) 2.21 (s, 3 H) 2.54 (br. s., 2 H) 3.10 (t, 2 H) 3.80 (br. s., 3 H) 3.96 - 4.11 (m, 2 H) 5.45 (br. s., 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 4 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.25 (d, 1 H).

[000555] РХМС: (ESI)  $m/z$  732 [M-H] $^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 55

[000556] Ди-трет-бутил 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етил фосфат



[000557] До розчину (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 88 мг, 0.20 ммоль), EDC (77 мг, 0.40 ммоль), і DMAP (49 мг,

0.40 ммоль), триетиламіну (28 мкл, 0.20 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли

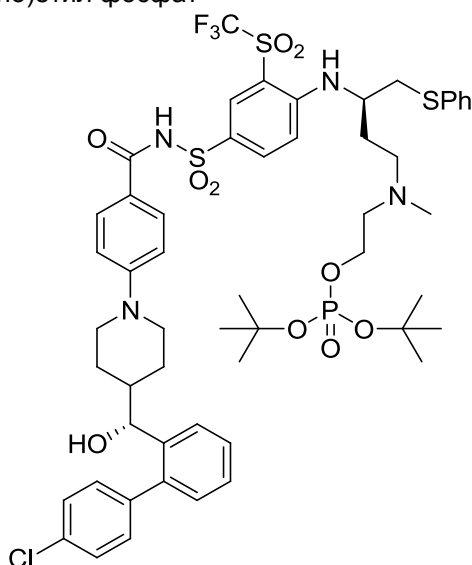
(R)-ди-трет-бутил 2-(етил(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)аміно)етил фосфат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 50, 150 мг, 0.20 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційний розчин розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) і промивали водою (30 мл). Водний шар екстрагували за допомогою ДХМ (30 мл) і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, і концентрували в вакуумі до масла. Цю речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 0→100% EtOAc/гексан і, далі, 0→10% MeOH/EtOAc) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (137 мг, вихід: 59%).

[000558]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 0.85 - 1.10 (m, 4 H) 1.16 - 1.35 (m, 1 H) 1.48 (d, 18 H) 1.81 (br. s., 3 H) 2.40 - 2.88 (m, 8 H) 3.11 (d, 2 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 (d, 4 H) 4.50 (d, 1 H) 6.58 - 6.70 (m, 1 H) 6.77 (d, 2 H) 7.11 - 7.51 (m, 12 H) 7.54 - 7.70 (m, 3 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.38 (s, 1 H).

[000559] РХМС: (ESI) m/z 1150 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 56

[000560] Ди-трет-бутил 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етил фосфат



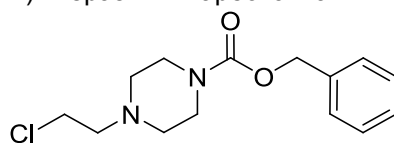
[000561] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 55, використовуючи (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 63 мг, 0.14 ммоль) і (R)-ди-трет-бутил 2-(метил(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)аміно)етил фосфат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 54, 105 мг, 0.14 ммоль) як вихідні речовини, з наступним очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 0→100% EtOAc/гексан і, далі, 0→10% MeOH/EtOAc) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (98 мг, вихід: 60%).

[000562]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 0.97 - 1.12 (m, 2 H) 1.48 (d, 21 H) 1.79 (br. s., 4 H) 2.27 (br. s., 3 H) 2.68 (br. s., 7 H) 3.10 (br. s., 2 H) 3.69 (br. s., 1 H) 3.81 - 4.09 (m, 4 H) 4.50 (d, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 6.78 (d, 2 H) 7.12 - 7.52 (m, 12 H) 7.53 - 7.67 (m, 3 H) 8.13 (d, 1 H) 8.39 (d, 1 H).

[000563] РХМС: (ESI) m/z 1138 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 57

[000564] Бензил 4-(2-хлоретил)піперазин-1-карбоксилат



[000565] Бензил піперазин-1-карбоксилат (1.00 г, 4.54 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.255 г, 9.08 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (12.87 мл) з утворенням суспензії. До реакційної суміші при к.т. добавляли 1-бром-2-хлоретан (2.3 мл, 27.24 ммоль) і суміш, яку одержували, перемішували при цій температурі протягом 96 годин. Реакційну суміш фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з

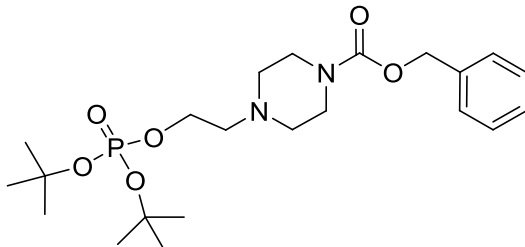
силікагелем, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc в гексанах) давало зазначену в заголовку сполуку (0.64 г, вихід: 50 %).

[000566]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 7.28 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 3.48 - 3.65 (m, 6 H) 2.76 (t, 2 H) 2.42 - 2.57 (m, 4 H).

5 [000567] РХМС: (ESI)  $m/z$  283[M+H] $^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 58

[000568] Бензил 4-(2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил)піперазин-1-карбоксилат



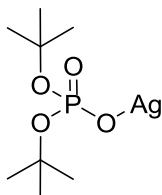
10 [000569] Розчин бензил 4-(2-хлоретил)піперазин-1-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 57 0.12 г, 0.42 ммоль) в толуолі (1.415 мл) обробляли ди-трет-бутилфосфатом срібла (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 59, 0.148 г, 0.47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 100 хв. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0.14 г, вихід: 73%), яку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 60, без додаткового очищення.

15 [000570]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 7.31 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 4.01 - 4.14 (m, 2 H) 3.47 - 3.60 (m, 4 H) 2.69 (t, 2 H) 2.44 - 2.57 (m, 4 H) 1.50 (s, 18 H).

[000571] РХМС: (ESI)  $m/z$  457 [M+H] $^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 59

[000572] Ди-трет-бутилфосфат срібла

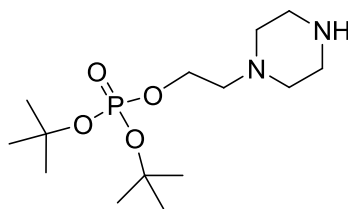


20 [000573] Ди-трет-бутилфосфат калію (18.94 г, 76.28 ммоль) розчиняли в воді (140 мл) і охолоджували на льодяній бані. Розчин перемішували вручну шляхом обертання посудини і по краплях обробляли концентрованою HCl (~28 мл), в результаті чого утворювався білий осад. Осад збирали на воронці Бюхнера, промивали водою (70 мл), і сушили на повітрі протягом  
25 декількох хвилин. В 2 л лабораторному стакані розчиняли одержуваний вологий порошок (15.09 г) в суміші октагідрату гідроксиду барію (24.12 г, 76.45 ммоль) в воді (400 мл). Діоксид вуглецю (г) барботували через розчин, що приводило до утворення великої кількості білого осаду. Суміш фільтрували через воронку Бюхнера, і мутний фільтрат упарювали з одержанням білої твердої речовини (~21 г). Більшу годину речовини розчиняли в MeOH (~250 мл). Білу, порошкову  
30 суспензію вилучали за допомогою фільтрування через Celite® і прозорий фільтрат упарювали з одержанням вологої білої твердої речовини (~20 г). Речовину розчиняли в MeOH (25-30 мл), і осаджували шляхом додавання ацетону (900 мл). Білий осад збирали на воронці Бюхнера і промивали ацетоном з одержанням ди-трет-бутилфосфату барію у вигляді білої твердої речовини (14.60 г, 26.27 ммоль). Ди-трет-бутилфосфат барію розчиняли в воді (100 мл), і  
35 добавляли до розчину сульфату срібла (8.19 г, 26.27 ммоль) в воді (1100 мл), що приводило до утворення білого осаду. Суміш фільтрували через Celite® і прозорий фільтрат упарювали з одержанням білої твердої речовини. Більшу годину речовини розчиняли в MeOH (~600 мл) і білу порошкову суспензію вилучали за допомогою фільтрування через Celite®. Фільтрат концентрували, обробляли толуолом (~200 мл) і упарювали досуха з одержанням зазначеної в  
40 заголовку сполуки (15.1 г, вихід: 62%).

[000574] РХМС: (ESI)  $m/z$  209 [M-Ag].

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 60

[000575] Ди-трет-бутил 2-(піперазин-1-іл)етил фосфат

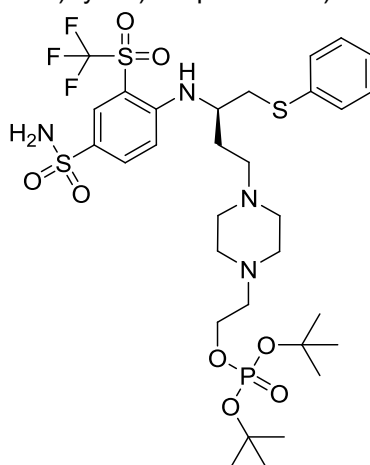


[000576] В 100 мл колбу поміщали бензил 4-(2-(ди-трет-бутоксифосфорилокси)етил)піперазин-1-карбоксилат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 58, 0.90 г, 1.97 ммоль) в MeOH (19.7 мл) і 10% паладій на деревному вугіллі (0.042 г, 0.04 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували в вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0.63 г, вихід: 99 %), яку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 61 без додаткового очищення.

[000577]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 4.08 (d, 2 H) 3.50 (s, 3 H) 2.89 - 2.99 (m, 4 H) 2.67 (t, 2 H) 2.51 - 2.61 (m, 4 H) 1.50 (s, 18 H). РХМС: (ESI) m/z 323  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 61

[000578] (R)-ди-трет-бутил 2-(4-(4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)піперазин-1-іл)етил фосфат



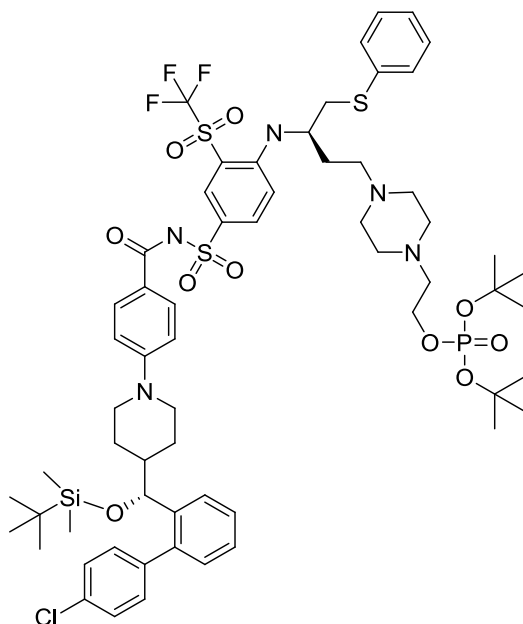
[000579] Розчин ди-трет-бутил 2-(піперазин-1-іл)етил фосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 60, 0.31 г, 0.95 ммоль) в 1,2-дихлоретані (4 мл) добавляли до розчину (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 0.46 г, 0.95 ммоль) в дихлоретані (5.0 мл) при кімнатній температурі. Реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом 15 хвилин при к.т., і добавляли твердий триацетоксиборогідрид натрію (0.30 г, 1.43 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. До реакційної суміші добавляли 0.5 н. NaOH (10 мл) і ДХМ (20 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин при к.т., шари розділяли і органічний шар промивали за допомогою  $\text{NaHCO}_3$  (насичений водн.) і розчином солі, і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, силікагель, елюювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) давала зазначену в заголовку сполуку (0.71 г, вихід: 94 %).

[000580]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  м.д. 8.26 (d, 1 H) 7.91 (dd, 1 H) 7.29 - 7.44 (m, 6 H) 5.24 (br. s., 2 H) 4.07 (br. s., 2 H) 3.94 (br. s., 1 H) 3.10 (d, 2 H) 2.74 (br. s., 3 H) 2.57 (br. s., 4 H) 2.41 (br. s., 5 H) 2.07 (br. s., 1 H) 1.51 (d, 18 H).

[000581] РХМС: (ESI) m/z 790  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 62

[000582] ди-трет-бутил 2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)піперазин-1-іл)етил фосфат

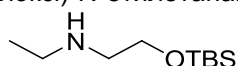


[000583] (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 170 мг, 0.32 ммоль), (R)-ди-трет-бутил 2-(4-(4-  
 5 (фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутил)піперазин-1-іл)етил  
 фосфат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 61, 275 мг, 0.35 ммоль), DMAP (116 мг, 0.95 ммоль) і EDC (122  
 мг, 0.63 ммоль) розчиняли в ДХМ (3.2 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 72  
 годин. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ (10 мл) і промивали розчином  $\text{NaHCO}_3$  (насичений,  
 водн., 5 мл) і розчином солі (5 мл). Зібраний органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і  
 10 концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (446 мг, вихід: майже кількісний).  
 Зазначену в заголовку сполуку використовували для одержання ПРИКЛАДУ 10 без додаткового  
 очищення.

[000584] РХМС: (ESI) 1307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 63

[000585] 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-етилетанамін



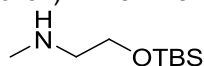
[000586] DIPEA (5.48 мл, 31.38 ммоль) і трет-бутилхлордиметилсилан (6.76 г, 22.42 ммоль)  
 добавляли до розчину 2-(етиламіно)етанолу (1.998 г, 22.42 ммоль) в ДХМ (39.3 мл) при  
 кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин,  
 розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл/50 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою ефіру (3 x 30  
 20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який  
 повторно розчиняли в ДХМ (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували в вакуумі з  
 одержанням зазначеної в заголовку сполуки (3.9 г, вихід: 85%).

[000587]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$ )  $\delta$  м.д. 3.66 (t, 2 H) 2.55 - 2.69 (m, 4 H) 1.43 (br.  
 s., 1 H) 1.05 (t, 3 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) -0.03 - 0.05 (m, 6 H).

[000588] РХМС:  $m/z$  204  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 64

[000589] 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-метилетанамін



[000590] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 63  
 30 використовуючи 2-(метиламіно)етанол (2.0 г, 26.68 ммоль) як вихідну речовину, з одержанням  
 зазначеного в заголовку продукту (4.17 г, вихід: 83%).

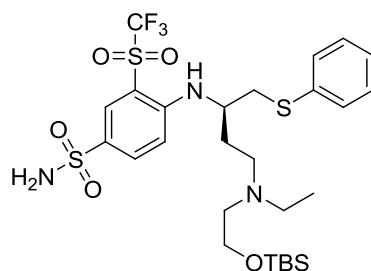
[000591] РХМС:  $m/z$  190  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000592]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$ )  $\delta$  м.д. 3.61 - 3.69 (m, 2 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H)  
 2.39 (s, 3 H) 1.47 (br. s., 1 H) 0.80 - 0.87 (m, 9 H) -0.04 - 0.01 (m, 6 H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 65

[000593] (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-  
 іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



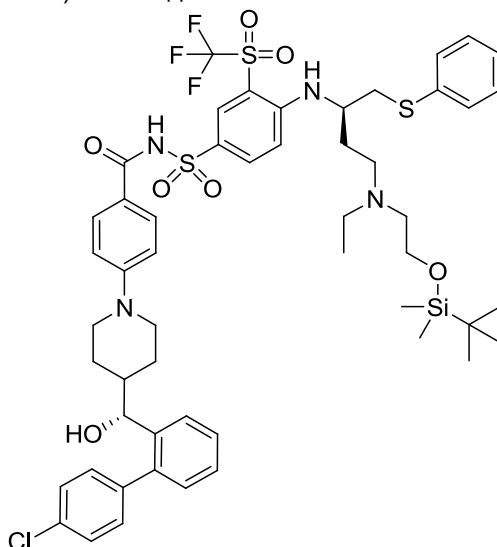


[000594] До розчину (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 3.98 г, 8.25 ммоль) і 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-етилетанаміну (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 63, 1.68 г, 8.25 ммоль) в 1,2-дихлоретані (27.5 мл) добавляли триацетоксиборогідриду натрію (2.62 г, 12.37 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували в темноті протягом 11.5 год і потім гасили 0.5 М водним гідроксидом натрію (50 мл). Після енергичного перемішування протягом 10 хв, непрозора суміш ставала прозорою. Шари розбавляли етилацетатом і потім розділяли. Органічний шар, перед тим, як сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним хлоридом натрію. Одержуваний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г SiO<sub>2</sub>, 50→100% етилацетат в гексанах протягом 20 хвилин, потім 0→20% метанол в етилацетаті протягом 20 хвилин і, далі, 0→20% метанол в етилацетаті протягом 20 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (3.41 г, вихід: 62%).

[000595] РХМС: (ESI) m/z 670 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 66

[000596] N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензамід



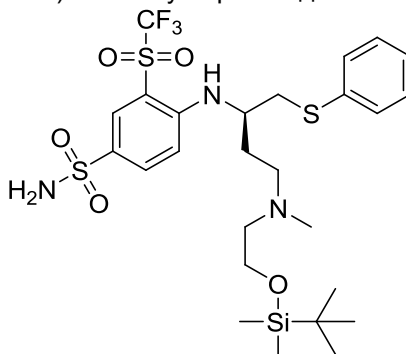
[000597] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 2.15 г, 5.10 ммоль), (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 65, 3.41 г, 5.10 ммоль), DMAP (1.87 г, 15.29 ммоль) і EDC (1.954 г, 10.19 ммоль) розчиняли в ДХМ (17 мл). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі, розбавляли ДХМ (50 мл) і промивали за допомогою розчину NH<sub>4</sub>Cl (насичений, водн., 20 мл), насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і розчином солі (20 мл). Зібраний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагель, елювали 0→20% MeOH в EtOAc) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (3.41 г, вихід: 62%).

[000598] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРМЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 8.27 (s, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.63 (d, 2 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 5 H) 7.15 - 7.30 (m, 6 H) 7.06 (d, 1 H) 6.74 (d, 2 H) 6.63 (d, 1 H) 4.46 (d, 1 H) 3.94 (d, 1 H) 3.83 (d, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 3 H) 3.08 (d, 2 H) 2.55 - 2.78 (m, 9 H) 2.00 (br. s., 2H) 1.88 (br. s., 1 H) 1.69 - 1.83 (m, 2 H) 1.20 - 1.35 (m, 1 H) 1.15 (br. s., 1 H) 0.94 - 1.06 (m, 4 H) 0.80 - 0.87 (m, 9 H) 0.00 (s, 6 H).

[000599] РХМС: (ESI) m/z 1074 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 67

[000600] (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



5 [000601] До розчину (R)-4-(4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 45, 3.98 г, 8.25 ммоль) і 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-N-метилетанаміну (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 64, 1.56 г, 8.25 ммоль) в 1,2-дихлоретані (27.5 мл) добавляли триацетоксиборогідрид натрію (2.62 г, 12.37 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували в темноті протягом 11.5 годин, і потім добавляли гідроксид натрію (0.5 М, водн., 50 мл). Суміш розбавляли дихлорметаном (70 мл), і енергійно перемішували протягом 10 хв. Шари розділяли, і органічний шар промивали насиченим водним бікарбонатом натрію. Потім органічний шар, перед тим, як сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, сильно розбавляли етилацетатом і промивали насиченим водним хлоридом натрію (x2). Одержуваний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г SiO<sub>2</sub>, 0→50% етилацетат в гексанах протягом 30 хвилин, потім підтримували ізократичний режим протягом 30 хв, потім 50→100% етилацетат в гексанах протягом 20 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (2.68 г, вихід: 49.5 %). Також одержували додаткову кількість зазначеного в заголовку забрудненого продукту (1.65 г), який додатково очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Колонка: Xbridge Phenyl OBD 19 мм x 100 мм, 5 мкм; елюювання за допомогою 65→80% ацетонітрилу в воді (10 mM NH<sub>4</sub>OAc, pH 8) протягом 15 хв). Фракції, які містять продукт, об'єднували, розбавляли насиченим водним бікарбонатом натрію, і екстрагували етилацетатом (x3). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням додаткової кількості зазначеного в заголовку продукту (1.05 г, вихід: 19%).

25 [000602] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.21 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.33 - 7.47 (m, 3H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 3.80 - 3.97 (m, 1H), 3.52 - 3.71 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.31 - 2.65 (m, 4H), 2.21 (br. s., 3H), 2.01 (s, 1H), 1.61 - 1.80 (m, 1H), 0.79 - 0.88 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

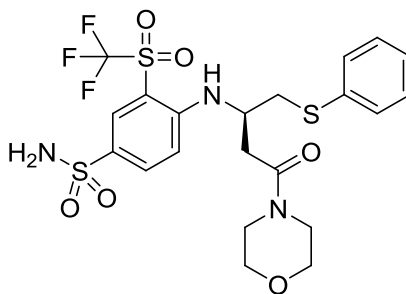
[000603] РХМС: (ESI) m/z 654 [M-H]<sup>+</sup>.

30 [000604] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.15 г/дл
Лампа:	Натрієва
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° С
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
[α] <sub>D</sub>	-111

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 68

[000605] (R)-4-(4-(морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000606]

Розчин

(R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-

(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 1.99 г, 4.01 ммоль) і HATU (1.83 г, 4.82 ммоль) в DMA (18.0 мл) обробляли морфоліном (0.35 мл, 4.02 ммоль) і DIPEA (1.40 мл, 8.02 ммоль). Одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли за допомогою EtOAc (250 мл). Органічний шар промивали водою (3 x 250 мл), 1М водн. NaHSO<sub>4</sub> (200 мл), і насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з забезпеченням клейкої піни. Піну розчиняли в EtOAc (40 мл) і промивали водою (2 x 250 мл). Під год здійснення другого промивання речовина осаджувалась. Добавляли EtOAc (80 мл) і суміш, яку одержували, взбовтували, що приводило до повторного розчинення осаду. Суміш далі сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в декількох мл ДХМ, що приводило до утворення осаду. В кінці, упарювання летких речовин при зниженому тиску приводило до зазначеного в заголовку продукту (2.02 г, вихід: 89%).

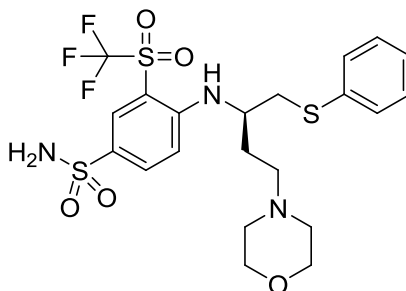
[000607] PXMC: (ESI) m/z 568 [M+H]<sup>+</sup>.

[000608] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.1 г/дл
Лампа:	Натрій
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° C
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
[α]=	-122

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69

[000609] (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000610] (R)-4-(4-морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 68, 2.01 г, 3.5 ммоль) розчиняли в розчині комплексу боран-ТГФ (1М в ТГФ, 8.0 мл, 8.0 ммоль) і одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Колбу відкривали для доступу атмосферного повітря і обережно обробляли MeOH (4.0 мл) і, далі, концентрованою HCl (1.55 мл). Суміш, яку одержували, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім їй дозволяли охолонути до кімнатної температури. Значення pH суміші встановлювали на приблизно 10 шляхом додавання водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M), що приводило до осаду. Суміш розчиняли в EtOAc (250 мл) і промивали водою (125 мл), розчином солі (125 мл), і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало концентрат, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 80 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (1.33 г, вихід: 68%).

[000611] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.65 - 1.81 (m, 1 H) 1.87 - 2.02 (m, 1 H) 2.09 - 2.40 (m, 6 H) 3.43 - 3.57 (m, 4 H) 4.02 - 4.18 (m, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.16 - 7.42 (m, 7 H) 7.85

(dd, 1 H) 7.98 (d, 1 H).

[000612] РХМС: (ESI) m/z : 554 [M+H]<sup>+</sup>.

[000613] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° С

Довжина шляху: 10 см

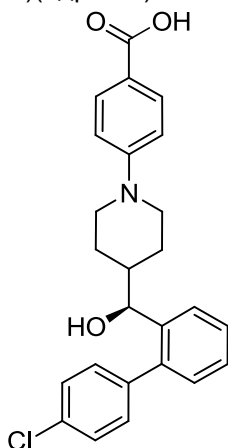
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]<sub>D</sub>= -147

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 70

5 [000614] (S)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



[000615] (S)-Етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11В, 150.0 мг, 0.33 ммоль) розчиняли в ТГФ (6.0 мл) і метанолі (1.4 мл). Додавали розчин LiOH (40.6 мг) в воді (1.4 мл). Розчин нагрівали при 50° протягом ночі.

10 Реакційній суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (5 мл), підкисляли 1 н. юводної HCl (2.0 мл), і екстрагували за допомогою ДХМ (2 x 5 мл). Екстракт сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували через вату, і упарювали в вакуумі з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді по суті окремого енантіомеру (155 мг, вихід: майже кількісний) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0.79 - 0.94 (m, 1 H) 0.98 - 1.12 (m, 1 H) 1.14 - 1.40 (m, 4 H) 2.04 (m, 1 H) 2.67 (td, J=12.51, 2.78 Гц, 1 H) 2.78 (td, 1 H) 3.74 (d, 1 H) 3.91 (m, 1 H) 4.48 (d, 1 H) 6.81 (d, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 3 H) 7.31 - 7.49 (m, 4 H) 7.61 (dd, 1 H) 7.84 - 7.93 (m, 2 H).

[000616] РХМС: (ESI) m/z 420 [M-H]<sup>+</sup>.

[000617] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20 °С

Довжина шляху: 10 см

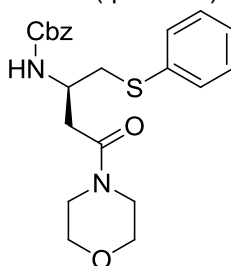
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]<sub>D</sub>= -107

20 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 71

[000618] (R)-бензил 4-морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-ілкарбамат



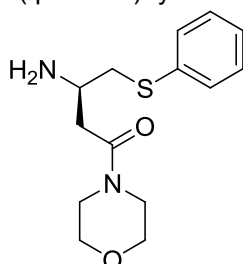
[000619] Морфолін (130 г, 1.49 моль) додавали до розчину (R)-бензил 5-

оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 3, 34.46 г, 0.147 ммоль) в ТГФ, і суміші, яку одержували, дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували досуха при зниженому тиску і концентрат повторно розчиняли в EtOAc. Органічний шар промивали розбавленою HCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при  
 5 зниженому тиску з одержанням в'язкого, безбарвного масла (24.2 г). Розчин масла, що одержується (27.2 г, 84 ммоль) в толуолі (250 мл) обробляли дифенілдисульфідом (20.3 г, 109.2 ммоль) і, далі, Bu<sub>3</sub>P (27.2 мл, 109.2 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80 °C протягом ночі в атмосфері азоту. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, висота 7 см x ширина 14 см,  
 10 елювання гексанами з наступним елюванням сумішшю 10:1, 2:1 потім 1:1 об./об. гексани/EtOAc) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (25 г, вихід: 71.5 %).

[000620] РХМС: (ESI) m/z 413 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 72

[000621] (R)-3-аміно-1-морфоліно-4-(фенілтіо)бутан-1-он



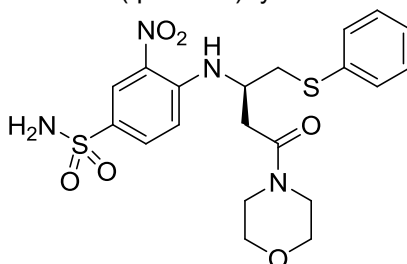
[000622] Суспензію (R)-бензил 4-морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-ілкарбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 71, 25 г, 60 ммоль) в 40% HBr в оцтовій кислоті (500 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 50 годин. Реакційна суміш протягом цього року ставала однорідною. Реакційну суміш концентрували досуха, розбавляли водою (400 мл) і 5 % водн. HCl (200 мл) і промивали діетиловим ефіром (3 x 100 мл). Водну фазу доводили до pH ~8-9 за допомогою твердого Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і енергійно екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту (16.9 г, вихід: майже кількісний), який використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 73 без додаткового очищення.

[000623] <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (dd, 1 H), 2.57 (dd, 1 H), 2.77 (m 3 H), 2.97-3.02 (m, 1 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.59 (m, 6 H), 7.18 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.37 (d, 2H).

[000624] РХМС: (ESI) m/z 281 (M+H)<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 73

[000625] (R)-4-(4-морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід



[000626] До розчину (R)-3-аміно-1-морфоліно-4-(фенілтіо)бутан-1-ону (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 72, 375.5 мг, 1.34 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) і DIPEA (1.20 мл, 6.87 ммоль) добавляли 4-фтор-3-нітробензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 18, 325.8 мг, 1.48 ммоль), і одержуваний темний розчин перемішували при 50 °C протягом ночі, в атмосфері азоту. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc (50 мл) і промивали водою і розчином солі (30 мл кожного), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/ДХМ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (532.5 мг, вихід: 83%).

[000627] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 2.72 (dd, 1 H) 2.85 - 2.97 (m, 1 H) 3.25 - 3.44 (m, 4 H) 3.48 - 3.68 (m, 6 H) 4.26 - 4.39 (m, 1 H) 4.96 (s, 2 H) 6.76 (d, 1 H) 7.23 - 7.37 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.74 (dd, 1 H) 8.61 (d, 1 H) 9.08 (d, 1 H).

[000628] РХМС: (ESI) m/z 481 [M+H]<sup>+</sup>.

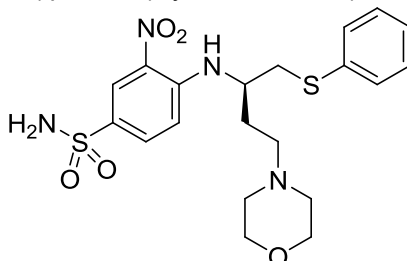
[000629] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій  
 Довжина хвилі: 589 нм  
 Температура: 20° С  
 Довжина шляху: 10 см  
 Об'єм кювети: 1 мл  
 Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 [α]= -212

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 74

[000630] (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід



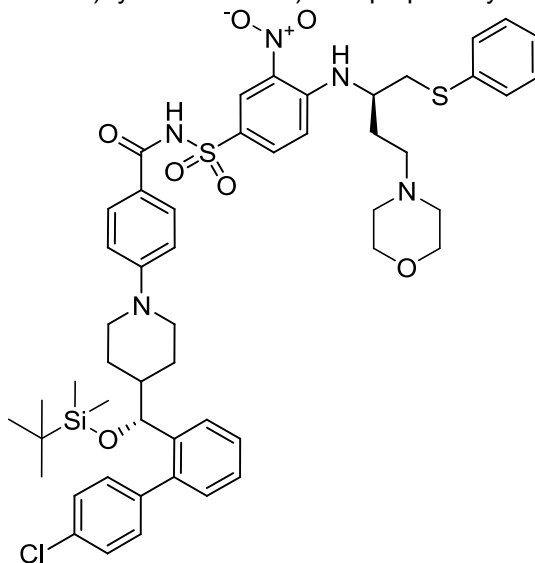
- [000631] (R)-4-(4-Морфоліно-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітробензолсульфонамід  
 5 (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 73, 523.6 мг, 1.09 ммоль) розчиняли в атмосфері азоту в розчині комплексу боран-ТГФ (1М в ТГФ; 2.4 мл, 2.4 ммоль) і одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Колбу відкривали для доступу атмосферного повітря і обережно обробляли MeOH (1.20 мл) і, далі, концентрованою HCl (0.48 мл). Суміш, яку одержували, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин і потім їй дозволяли охолонути до кімнатної температури. Значення pH суміші встановлювали на приблизно 10 шляхом додавання водного розчину Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 М), що приводило до осаду. Суміш розчиняли в EtOAc (75 мл) і промивали водою (40 мл), розчином солі (40 мл), і сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало концентрат, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (406.6 мг, вихід: 80 %).

[000632] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.93 - 2.06 (m, 1 H) 2.14 - 2.43 (m, 6 H) 3.37 (m, 2 H) 3.45 - 3.59 (m, 4 H) 4.16 (m, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.35 (m, 4 H) 7.71 (dd, 1 H) 8.36 - 8.45 (m, 2 H).

- 20 [000633] РХМС: (ESI) m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>.

## ПРОМІЖНА СПОЛУКА 75

[000634] 4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід



- 25 [000635] Зазначений в заголовку продукт (346.6 мг, вихід: 75%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 250.7 мг, 0.47 ммоль) і (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-

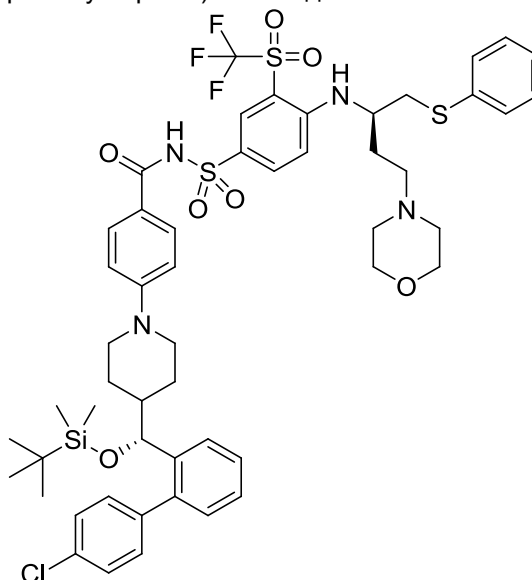
іламіно)-3-нітробензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 74, 229.0 мг, 0.49 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→10 % MeOH/ДХМ), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

5 [000636]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. -0.24 (s, 3 H) -0.07 (s, 3 H) 0.84 (s, 9 H) 1.50 - 1.62 (m, 1 H) 1.68 - 1.84 (m, 2 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 2.23 - 2.49 (m, 6 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 3.18 (d, 2 H) 3.55 - 3.69 (m, 4 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 1 H) 4.55 - 4.63 (m, 1 H) 6.78 (d, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.12 (dd, 1 H) 7.17 - 7.44 (m, 11 H) 7.59 (d, 3 H) 7.93 (dd, 1 H) 8.55 - 8.63 (m, 1 H) 8.77 (d, 1 H).

10 [000637] РХМС:(ESI) m/z 984 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 76

[000638] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



15

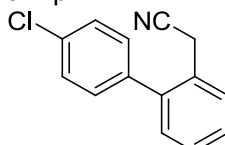
[000639] Зазначений в заголовку продукт (71.4 мг, вихід: 33%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 106.7 мг, 0.2 ммоль) і (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл) бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 117 мг, 0.21 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100 % EtOAc/гексани), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

25 [000640]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  м.д. -0.24 (s, 3 H) -0.07 (s, 3 H) 0.85 (s, 9 H) 1.38 (m, 2 H) 1.47 - 1.80 (m, 5 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.25 - 2.51 (m, 6 H) 2.57 - 2.73 (m, 2 H) 2.99 - 3.15 (m, 2 H) 3.60 - 3.72 (m, 4 H) 3.72 - 3.80 (m, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 4.56 - 4.63 (m, 1 H) 6.59 - 6.66 (m, 1 H) 6.78 (d, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 (d, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 5 H) 7.53 - 7.65 (m, 3 H) 8.10 - 8.16 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 1 H).

[000641] РХМС: (ESI) m/z 1071 [M+H]<sup>+</sup>.

30 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 77

[000642] 2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)ацетонітрил



35 [000643] 2-(2-бромфеніл)ацетонітрил (5.00 г, 25.5 ммоль), 4-хлорфенілборонову кислоту (4.30 г, 27.5 ммоль), і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0.48 г, 0.42 ммоль) змішували з толуолом (57 мл) в 250 мл 3-горловій колбі. Приєднували зворотний холодильник і колбу продували азотом. За допомогою шприца добавляли водний розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М, 29 мл, 58 ммоль), і атмосферу розріджували і заміняли на азот. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, і потім їй дозволяли охолонути до температури навколишнього

середовища. Суміш розподіляли між насиченим водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і  $\text{EtOAc}$  (200 мл кожний). Органічну фазу відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували через діатомову землю і фільтрат упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 120 г силікагелева колонка, 0→20%  $\text{EtOAc}$ /гексани) з одержанням зазначеної в заголовку

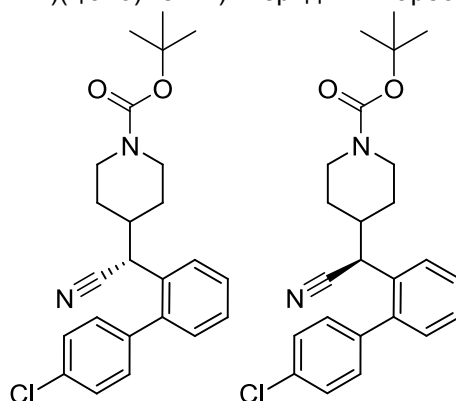
5 сполуки (5.44 г, вихід: 94%).

[000644]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 3.91 (s, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 4 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H).

[000645] РХМС:(ESI) m/z 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 78

10 [000646] (R)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-карбоксилат і (S)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів



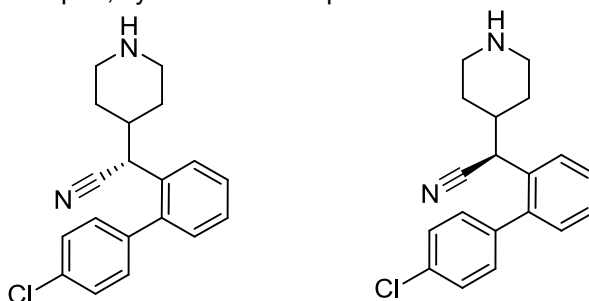
[000647]  $\text{NaN}$  (0.84 г, 60% дисперсія в маслі, 21 ммоль) суспендували в ДМФА (5.0 мл) і суспензію обробляли 2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)ацетонітрилом (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 77, 4.1 г, 17.9 ммоль), що викликало червоне забарвлення. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 год, протягом якого спостерігали випадання великої кількості осаду. Суміш охолоджували до 0 °C і добавляли трет-бутил 4-йодпіперидин-1-карбоксилат (5.59 г, 17.97 ммоль) разом з додатковим ДМФА (5.0 мл) для полегшення перемішування. Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 годин і потім дозволяли нагрітися до кімнатної температури протягом 36 годин. Суміш розбавляли насиченим водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) і водою (50 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 50 мл). Екстракти промивали водою (150 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г колонка з силікагелем, 0→25%  $\text{EtOAc}$ /гексани) з одержанням зазначених в заголовку продуктів у вигляді суміші енантіомерів.

25 [000648]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.73 (qd, 1 H), 1.06 - 1.20 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.65 - 1.73 (m, 1 H), 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 2.54 - 2.69 (m, 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.85 (d, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 4 H).

[000649] РХМС:(ESI) m/z 433  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 79

30 [000650] (R)-2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-(піперидин-4-іл)ацетонітрил і (S)-2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-(піперидин-4-іл)ацетонітрил, суміш енантіомерів



[000651] (R)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-карбоксилат і (S)-трет-бутил 4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-карбоксилат, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 78, 501 мг, 1.22 ммоль) змішували з ДХМ (3.0 мл) і  $\text{MeOH}$  (0.12 мл) і обробляли ТФО (3.0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин після чого леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Суміш, яку одержували, змішували з водою (~15 мл) і підлужували (pH ~11) шляхом додавання невеликих порцій твердого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з обережним (але в кінцевому рахунку енергичним) перемішуванням шляхом



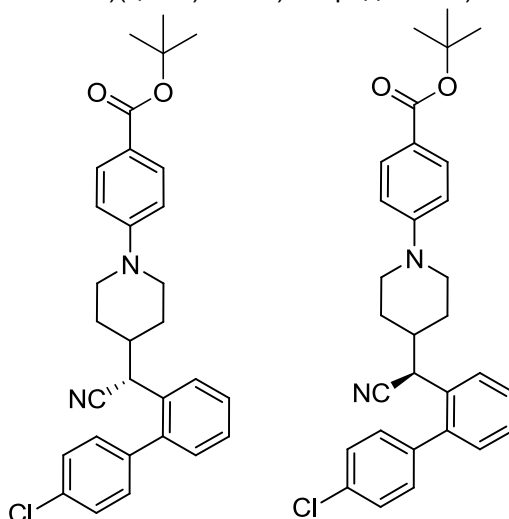
обертання посудини. Одержувану помутнілу суміш екстрагували за допомогою ДХМ (3 x 15 мл), і об'єднані екстракти промивали водою (20 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначених в заголовку продуктів (397 мг, вихід: кількісний) у вигляді суміші енантіомерів.

5 [000652]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.75 (qd, 1 H), 1.02 - 1.15 (m, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 2.18 (td, 1 H), 2.32 (td, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 1 H), 2.83 - 2.91 (m, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.44 (t, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 3 H).

[000653] FTIR показувала валентні коливання нітрильної групи на 2238 /см.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 80

10 [000654] (R)-трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат і (S)-трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат, суміш енантіомерів



15 [000655] (R)-2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-(піперидин-4-іл)ацетонітрил і (S)-2-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-(піперидин-4-іл)ацетонітрил, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 79, 196.4 мг, 0.63 ммоль) добавляли до суміші трет-бутил 4-фторбензоату (152.2 мг, 1.39 ммоль) в  $\text{DMCO}$  (0.6 мл), і  $\text{DIPEA}$  (0.132 мл, 1.49 ммоль). Суміш, яку одержували, нагрівали при 120 °C протягом 8 годин, після чого добавляли додаткову кількість трет-бутил 4-фторбензоату (121.0 мг) і нагрівання продовжували протягом додаткових 24 годин. Добавляли додаткову кількість  $\text{DIPEA}$  (0.13 мл) і нагрівання продовжували протягом інших 48 годин. Суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  (20 мл), промивали водою (3 x 20 мл) і розчином солі (20 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії ( $\text{ISCO}$ , 4 г колонка з силікагелем, 0→20%, елюювання сумішшю  $\text{EtOAc}$ /гексани) з одержанням зазначених в заголовку продуктів (62.6 мг, вихід: 20%) у вигляді суміші енантіомерів.

25 [000656]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.90 - 1.02 (m, 1 H), 1.21 - 1.39 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 3.74 (d, 1 H), 3.89 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.46 (td, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 3 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H).

[000657] PXMC: (ESI)  $m/z$  487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 [000658] R і S енантіомери зазначеного в заголовку продукту розділяли з використанням хіральної СФХ, (колонка Chiralpak IA), забезпечення ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 81 і ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 82 у вигляді по суті окремих енантіомерів.

Колонка розміри: 21 x 250 мм, 5 мк

25 % Метанол/

Модифікатор: 0.1 %

диметилетиламін

Швидкість потоку 60

(мл/хв):

Вихідний тиск (бар): 100

Детектування (нм): 210

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 81 (Сполука, що елюється першою)

35 [000659] (R)-трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат  
Сполука, що елюється першою, мала час утримування 9.62 хвилин.

[000660]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.89 - 1.02 (m, 1 H), 1.21 - 1.39 (m, 2 H), 1.49 (s, 9

H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 3.74 (d, 1 H), 3.84 - 3.94 (m, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 3 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H).

[000661] РХМС: (ESI) m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

5 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 82 (Сполука, що елюється другою)

[000662] (S)-трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат

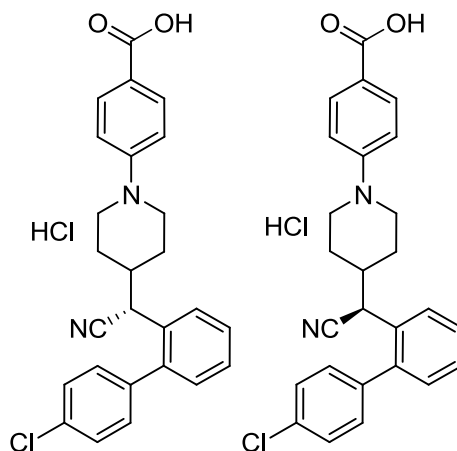
[000663] Сполука, що елюється другою, мала час утримування 12.95 хвилин.

[000664] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.96 (qd, 1 H), 1.21 - 1.39 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.58 (td, 1 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 3.70 - 3.78 (m, 1 H), 10 3.84 - 3.94 (m, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.46 (td, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 3 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.67 (d, 2 H).

[000665] РХМС: (ESI) m/z 487 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 83

[000666] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота і (S)-4-  
15 (4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота хлористоводневі солі, суміш енантіомерів



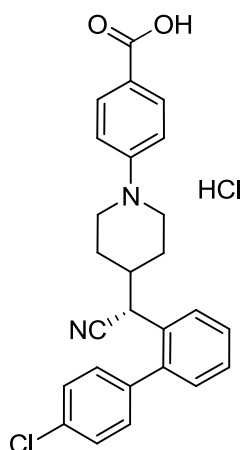
[000667] (R)-трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат і (S)-  
трет-бутил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат, суміш енантіомерів  
20 (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 80, 213.5 мг, 0.44 ммоль) розчиняли в ДХМ (2.0 мл) і MeOH (0.1 мл) і  
обробляли ТФО (2.0 мл, 25.96 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом  
30 хвилин і потім розчинник упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли послідовно і  
упарювали досуха в толуолі і ДХМ з забезпеченням відповідних трифторацетатних солей (251.3  
мг). Речовину розчиняли в MeOH (6 мл), і добавляли 2 М HCl в ефірі (2 мл). Після  
25 перемішування розчину протягом 10 хвилин, леткі речовини вилучали при зниженому тиску з  
одержанням зазначених в заголовку продуктів (182 мг, вихід: 89 %) у вигляді суміші  
енантіомерів.

[000668] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.89 - 1.08 (m, 1 H), 1.19 - 1.45 (m, 2 H), 1.71 -  
1.85 (m, 1 H), 1.89 - 2.07 (m, 1 H), 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.69 - 2.82 (m, 1 H), 3.66 - 3.80 (m, 1 H), 3.82  
30 - 3.94 (m, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 3 H),  
7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.73 (d, 2 H).

[000669] РХМС: (ESI) m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 84

[000670] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота,  
35 хлористоводнева сіль



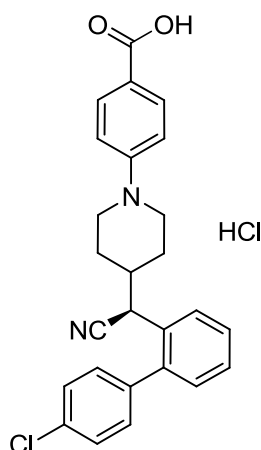
[000671] Зазначений в заголовку продукт (215 мг, вихід: кількісний) одержували з використанням методики, що подібна описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 83. (R)-трет-бутил 4-((4'-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 81, 103.8 мг, 0.21 ммоль) використовували як вихідну речовину.

[000672]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.97 (qd, 1 H), 1.21 - 1.42 (m, 2 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.69 - 2.80 (m, 1 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 3 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H).

[000673] РХМС: (ESI)  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 85

[000674] (S)-4-((4'-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота, HCl сіль



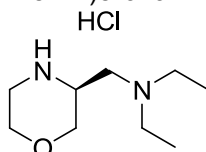
[000675] Зазначений в заголовку продукт (215 мг, вихід: кількісний) одержували з використанням методики, що подібна описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 83. (S)-трет-бутил 4-((4'-(4-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензоат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 82, 101.8 мг, 0.21 ммоль) використовували як вихідну речовину.

[000676]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 0.90 - 1.03 (m, 1 H), 1.21 - 1.40 (m, 3 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.69 - 2.80 (m, 1 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 7.27 (dd, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.45 (td, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 3 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H).

[000677] РХМС: (ESI)  $m/z$  431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86

[000678] (S)-N-етил-N-(морфолін-3-ілметил)етанамін, хлористоводнева сіль



[000679] Стадія 1: Розчин (S)-трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (1.0 г, 4.62 ммоль) в MeOH (15 мл) обробляли ацетальдегідом (0.204 г, 4.62 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин і добавляли весь триацетоксиборогідрид натрію

(2.450 г, 11.56 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували протягом 24 год і суміш розбавляли за допомогою ДХМ (15 мл) і промивали насиченим водн. розчином бікарбонату натрію (15 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→20 % MeOH в ДХМ) з одержанням (S)-трет-бутил 3-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86, СТАДІЯ 1).

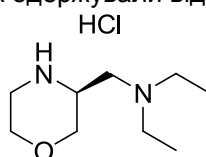
[000680] РХМС: (ESI) m/z 273 [M+H]<sup>+</sup>.

[000681] Стадія 2: (S)-трет-бутил 3-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86, СТАДІЯ 1) розчиняли в суміші ТФО/ДХМ, (10 мл, 1:1 об./об.) і суміш, яку одержували, перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску і концентрат обробляли за допомогою 4 н. HCl в діоксані (5 мл), перемішували протягом 10 хвилин і леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Одержувану напівтверду речовину розтирали з діетиловим ефіром (2x 30 мл), відфільтровували і сушили з одержанням зазначеного в заголовку продукту (0.65 г, вихід: 67%).

[000682] РХМС: (ESI) m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>.

[000683] ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А

[000684] Проміжна сполука 86 також одержували відповідно до наступної методики:



[000685] Стадія 1: До розчину (S)-трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (доступний для придбання, 0.62 г, 2.87 ммоль) в дихлорметані (28.0 мл) добавляли послідовно піридин (0.5 мл, 5.73 ммоль) і ацетилхлорид (0.25 мл, 3.44 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим водним хлоридом натрію. Суміш, яку одержували, екстрагували етилацетатом (x3), і об'єднані органічні шари потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Одержуване світло-жовте масло очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (ISCO, SiO<sub>2</sub>, 0-10% метанол в етилацетаті протягом 10 хв) з одержанням (S)-трет-бутил 3-(ацетамідометил)морфолін-4-карбоксилату (0.741 г, вихід: майже кількісний, ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А СТАДІЯ 1).

[000686] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 5.85 (br. s., 1H), 3.92 - 4.26 (m, 2H), 3.67 - 3.91 (m, 3H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.46 (dt, 1H), 3.09 - 3.32 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[000687] РХМС: (ESI) m/z 259 [M+H]<sup>+</sup>.

[000688] Стадія 2: до дегазованого розчину (S)-трет-бутил 3-(ацетамідометил)морфолін-4-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А, Стадія 1, 0.69 г, 2.68 ммоль) і ДМФА (20 мл) добавляли послідовно йодетан (1.297 мл, 16.05 ммоль) і 60% гідрид натрію в мінеральному маслі (0.118 г, 2.94 ммоль) в одну порцію. Через 15 хвилин реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою (x2). Водний шар екстрагували етилацетатом, і потім об'єднані органічні шари промивали насиченим водним хлоридом натрію. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Одержуване світло-жовте масло очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, ISCO, 0-100% етилацетат в гексанах протягом 10 хв, потім 10% метанол в етилацетаті протягом 5 хв) з одержанням (S)-трет-бутил 3-((N-етилацетамідо)метил)морфолін-4-карбоксилат (0.586 г, вихід: 76 %, ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А, Стадія 2).

[000689] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 87 °C) δ 4.07 (br. s., 1H), 3.80 (d, 1H), 3.05 - 3.74 (m, 9H), 2.00 (s, 3H), 1.38 - 1.46 (m, 9H), 1.10 (t, 3H).

[000690] РХМС: (ESI) m/z 287 [M+H]<sup>+</sup>.

[000691] Стадія 3: До розчину (S)-трет-бутил 3-((N-етилацетамідо)метил)морфолін-4-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А, Стадія 2, 0.04 г, 0.14 ммоль) і дифенілсилану (0.052 мл, 0.28 ммоль) в тетрагідрофурані (1.345 мл) при к.т. добавляли карбонілтрис(трифенілфосфін)родій(I)гідрид (6.42 мг, 6.98 мкмоль). Після короточасного викидання газу, відразу ж жовту реакційну суміш перемішували протягом 30 хв і потім гасили за допомогою 1 н. водної соляної кислоти. Суміш екстрагували за допомогою ефіру, і водний шар підлугувували за допомогою 50% водного гідроксиду натрію. Водний шар екстрагували етилацетатом (x4), і об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-трет-бутил 3-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (0.038 г, вихід: майже кількісний) (ПРОМІЖНА

СПОЛУКА 86А, Стадія 3).

[000692]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- $d$ )  $\delta$  3.98 (d, 1H), 3.58 - 3.82 (m, 3H), 3.29 - 3.46 (m, 2H), 2.90 - 3.04 (m, 1H), 2.71 - 2.86 (m, 1H), 2.36 - 2.63 (m, 4H), 2.21 (d, 1H), 1.36 - 1.42 (m, 9H), 0.87 - 1.01 (m, 6H).

5 [000693] РХМС: (ESI)  $m/z$  273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

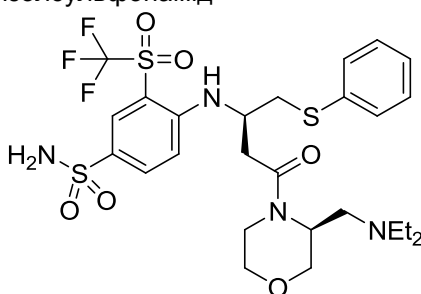
[000694] Стадія 4: до (S)-трет-бутил 3-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (0.348 г, 1.28 ммоль, ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86А, Стадія 3) добавляли 32 мас.% соляної кислоти в воді (1.5 мл, 15.80 ммоль). Після припинення виділення газу, суміш концентрували при зниженому тиску. Одержуваний жовтий залишок обробляли 5% метанолом в дихлорметані і повторно концентрували (x3) з одержанням (S)-N-етил-N-(морфолін-3-ілметил)етанаміну, гідрохлоридної солі, (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86, вихід: майже кількісний).

[000695]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  4.20 (dd, 1H), 3.99 - 4.13 (m, 2H), 3.79 - 3.96 (m, 2H), 3.60 - 3.70 (m, 1H), 3.27 - 3.54 (m, 6H), 1.43 (t, 6H).

[000696] РХМС: (ESI)  $m/z$  173  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 87

[000697] 4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

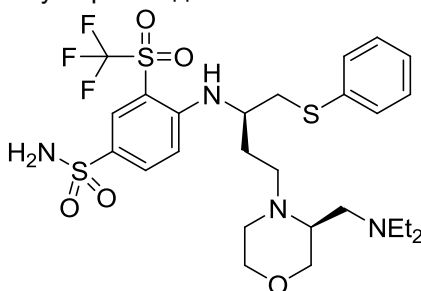


20 [000698] До розчину (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамоіл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно) бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 500 мг, 1.00 ммоль), (S)-N-етил-N-(морфолін-3-ілметил)етанаміну, гідрохлоридної солі (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 86, 50 мг, 1.2 ммоль), DIPEA (0.526 мл, 3.01 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли НАТУ (458 мг, 1.20 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі і розбавляли етилацетатом (200 мл). Суміш промивали послідовно 1 М водн. бісульфатом натрію, насиченим бікарбонатом натрію, і розчином солі. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/10 % 2 М аміак в МеОН в ДХМ протягом 24 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (380 мг, вихід: 58 %).

30 [000699] РХМС: (ESI)  $m/z$  653  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 88

[000700] 4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



35 [000701] Суміш 4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 87, 360 мг, 0.55 ммоль) і 1 М комплексу боран-тетрагідрофуран в ТГФ (1191 мкл, 1.19 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно обробляли МеОН (5 мл) і концентрованою HCl (1 мл). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин, охолоджували до к.т., і значення pH встановлювали на 10 за допомогою 4 н. водного карбонату натрію. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл), послідовно промивали водою (150 мл) і розчином солі (150 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO,

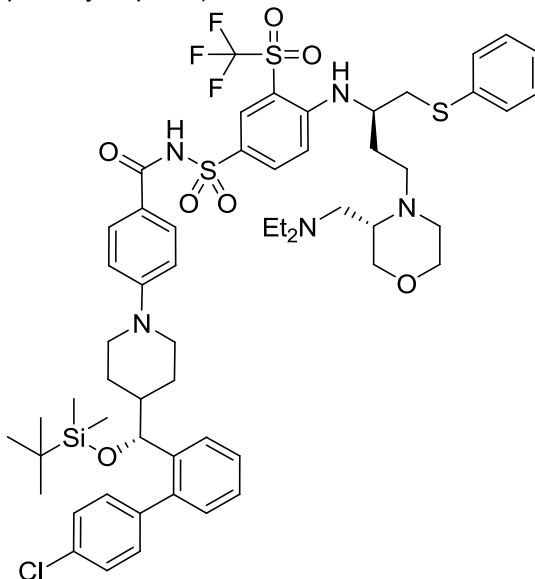
елювання за допомогою 0→20% MeOH/ДХМ протягом 15 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (130 мг, вихід: 37 %).

[000702] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.79 (t, 6 H) 1.53 - 1.69 (m, 1 H) 1.91 - 2.45 (m, 11 H) 2.63 - 2.87 (m, 2 H) 2.98 - 3.24 (m, 5 H) 3.43 (ddd, 1 H) 3.60 (dt, 1 H) 3.68 (dd, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 1 H) 6.68 (d, 1 H) 7.07 - 7.26 (m, 3 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.75 (dd, 1 H) 8.04 (d, 1 H).

[000703] РХМС: (ESI) m/z 639 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 89

[000704] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



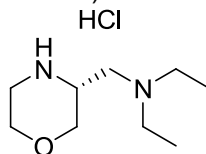
[000705] Розчин (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти, (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 109 мг, 0.20 ммоль), 4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 88, 130 мг, 0.20 ммоль), EDC (78 мг, 0.41 ммоль), DMAP (49.7 мг, 0.41 ммоль), TEA (0.028 мл, 0.20 ммоль) і ДХМ (5 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (50 мл) і послідовно промивали водою (2 x 50 мл) і розчином солі (50 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→20 MeOH/ДХМ протягом 19 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (100 мг, вихід: 42.5 %).

[000706] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0.00 (s, 3 H) 0.17 (s, 3 H) 1.09 (s, 9 H) 1.19 (t, 6 H) 1.51 (br. s., 5 H) 1.69 - 1.93 (m, 2 H) 1.92 - 2.05 (m, 1 H) 2.24 - 2.38 (m, 1 H) 2.41 - 2.53 (m, 1 H) 2.59 - 3.05 (m, 11 H) 3.30 (t, 2 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.92 (d, 3 H) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 4.84 (br. s., 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (d, J=8.84 Гц, 2 H) 7.13 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.40 - 7.72 (m, 11 H) 7.76 - 7.88 (m, 1 H) 7.95 (d, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.53 (d, 1 H).

[000707] РХМС: (ESI) m/z 1156 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 90

[000708] (R)-N-етил-N-(морфолін-3-ілметил)етанамін, хлористоводнева сіль



[000709] Стадія 1: Розчин (R)-трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату (доступний для придбання, 250 мг, 1.16 ммоль) і ДХМ (7 мл) при 0 °C обробляли ацетальдегідом (0.162 мл, 2.89 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин і добавляли одразу весь триацетоксиборогідрид натрію (612 мг, 2.89 ммоль). Суміш, яку одержували, перемішували протягом 24 год і суміш розбавляли 20 мл ДХМ (20 мл) і промивали насиченим водн. розчином бікарбонату натрію (20 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували під зниженим тиском з одержанням (R)-трет-бутил 3-

((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 90, СТАДІЯ 1)

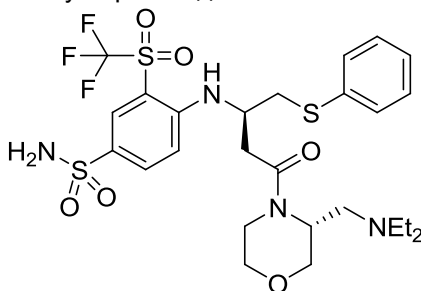
[000710] РХМС: (ESI) m/z 273[M+H]<sup>+</sup>.

[000711] Стадія 2: (R)-трет-бутил 3-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 90, СТАДІЯ 1) розчиняли в суміші ТФО/ДХМ, (6 мл, 1:1 об./об.) і суміш, яку одержували, перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску і концентрат обробляли за допомогою 4 н. HCl в діоксані (3 мл), перемішували протягом 10 хвилин і леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Одержувану напівтверду речовину розтирали з діетиловим ефіром (2х 30 мл) і сушили з одержанням зазначеного в заголовку продукту (140 мг, вихід: 58 %).

[000712] РХМС: (ESI) m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 91

[000713] 4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



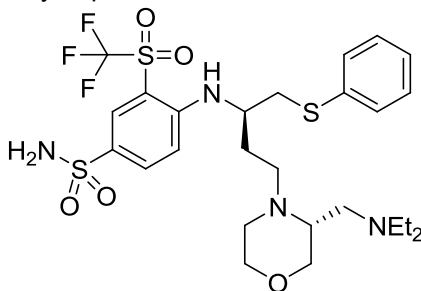
[000714] До розчину (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно) бутанової кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 500 мг, 1.00 ммоль), (R)-N-етил-N-(морфолін-3-ілметил)етанаміну, гідрохлоридної солі (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 90, 209 мг, 1.00 ммоль), DIPEA (0.701 мл, 4.01 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли HATU (458 мг, 1.20 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі і розбавляли етилацетатом (200 мл). Суміш промивали послідовно 1М водн. бісульфатом натрію, насиченим бікарбонатом натрію і розчином солі. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/ 10 % 2 М аміак в MeOH в ДХМ протягом 24 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (200 мг, вихід: 30.5 %).

[000715] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.75 - 1.06 (m, 6 H) 2.32 - 2.67 (m, 6 H) 2.69 - 2.89 (m, 3 H) 3.11 - 3.42 (m, 7 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.67 - 3.92 (m, 3 H) 4.26 (d, 2 H) 6.73 (d, 1 H) 7.08 - 7.26 (m, 3 H) 7.27 - 7.37 (m, 2 H) 7.65 - 7.83 (m, 1 H) 7.96 - 8.12 (m, 1 H).

[000716] РХМС: (ESI) m/z 653 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 92

[000717] 4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000718] Суміш 4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 91, 200 мг, 0.31 ммоль) і 1 М комплексу боран-тетрагідрофуран (662 мкл, 0.66 ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш обережно обробляли MeOH (5 мл) і концентрованою HCl (1 мл). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин, охолоджували до к.т., і значення pH встановлювали на 10 за допомогою 4 н. водного карбонату натрію. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл), послідовно промивали водою (150 мл) і розчином солі (150 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→20% MeOH/ДХМ протягом 15 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (109

мг, вихід: 56 %).

[000719]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0.79 - 0.91 (m, 6 H) 1.54 - 1.74 (m, 1 H) 1.89 - 2.07 (m, 1 H) 2.13 - 2.48 (m, 10 H) 2.58 (ddd, 1 H) 2.75 (ddd, 1 H) 3.02 - 3.24 (m, 3 H) 3.36 (dd, 1 H) 3.46 - 3.65 (m, 3 H) 3.95 (dd, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 7.08 - 7.26 (m, 3 H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 7.78 (dd, 1 H) 8.04 (d, 1 H).

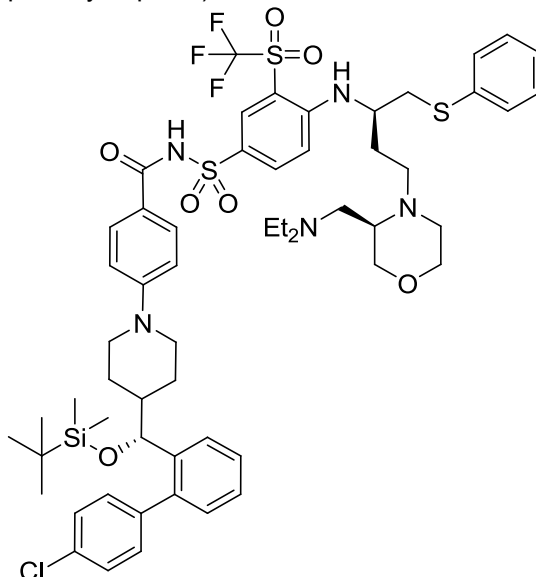
5

[000720] РХМС: (ESI)  $m/z$  639  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 93

[000721] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід

10



[000722] Зазначений в заголовку продукт (100 мг, вихід: 55 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 89. (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 84 мг, 0.16 ммоль) і 4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 92, 100 мг, 0.16 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→20% MeOH/ДХМ for 19 хвилин), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

15

[000723]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.00 (s, 3 H) 0.17 (s, 3 H) 1.09 (s, 9 H) 1.29 (t, 6 H) 1.40 - 1.69 (m, 4 H) 1.71 - 1.92 (m, 2 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 2.24 (s, 1 H) 2.58 (br. s., 3 H) 2.71 - 3.09 (m, 10 H) 3.35 (dd, 2 H) 3.71 (br. s., 3 H) 3.84 (br. s., 1 H) 3.90 - 3.99 (m, 1 H) 3.99 - 4.09 (m, 1 H) 4.16 - 4.30 (m, 1 H) 4.76 - 4.96 (m, 1 H) 6.76 - 7.11 (m, 5 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.41 - 7.70 (m, 13 H) 7.74 - 7.87 (m, 1 H) 7.91 (d, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 8.53 (d, 1 H).

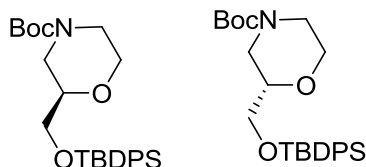
20

[000724] РХМС: (ESI)  $m/z$  1158  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 94

[000725] (R)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат і (S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат, суміш енантіомерів



30

[000726] Піридин (0.313 мл, 3.87 ммоль) і DMAP (0.031 г, 0.26 ммоль) добавляли до розчину (R)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату, суміші енантіомерів (доступна для придбання, 0.560 г, 2.58 ммоль) в ДХМ (7.48 мл) при температурі навколишнього середовища. Добавляли трет-бутилхлордифенілсилан (0.795 мл, 3.09 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску і концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з одержанням зазначених в заголовку продуктів у вигляді суміші енантіомерів (0.853 г, вихід: 73

35

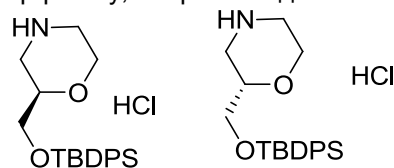


%).

[000727] PXMC: (ESI) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 95

[000728] Сполука (R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну і (S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну, хлористоводневі солі, суміш енантіомерів

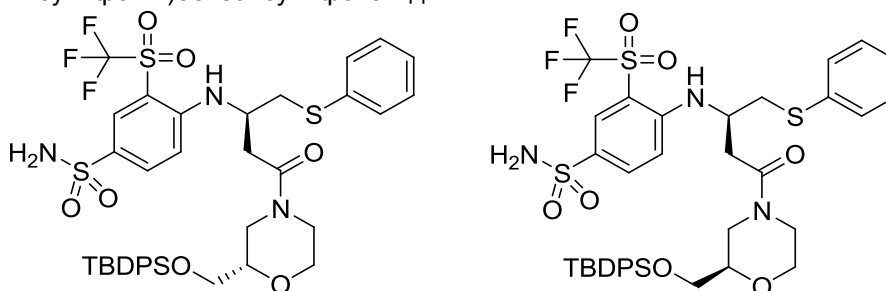


[000729] HCl (4M в діоксані, 3.24 мл, 93.27 ммоль) добавляли по краплях до розчину (R)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилату, суміші енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 94, 0.85 г, 1.87 ммоль), в ДХМ (2.98 мл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді суміші енантіомерів (0.73 г, вихід: кількісний).

[000730] PXMC: (ESI) m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 96

[000731] 4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

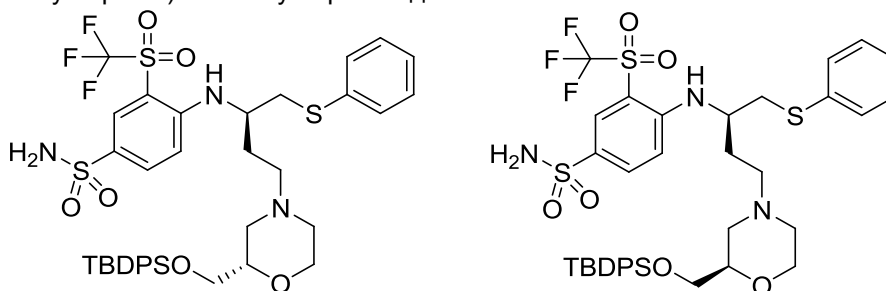


[000732] (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 0.850 г, 1.71 ммоль) добавляли до розчину сполуки (R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну і (S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну, хлористоводневих солей, суміші енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 95, 0.735 г, 1.88 ммоль) в ДМФА (5.09 мл) з наступним послідовним додаванням DIPEA (0.596 мл, 3.41 ммоль), EDC (0.490 г, 2.56 ммоль) і НОБТ (0.392 г, 2.56 ммоль). Одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (2x), 1 н. водн. NaHSO<sub>4</sub>, насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> і розчином солі. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 50% EtOAc/гексани) з одержанням зазначених в заголовку продуктів у вигляді суміші енантіомерів (1.6 г, вихід: кількісний).

[000733] PXMC: (ESI) m/z 836 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 97

[000734] 4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000735] Розчин комплексу  $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$  в ТГФ (10.23 мл, 10.23 ммоль) повільно добавляли до розчину 4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 96, 1.43 г, 1.71 ммоль) і ТГФ (4 мл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли розчином  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (7 н., 20 мл), і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$ . Органічну фазу промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (2х), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначених в заголовку продуктів (0.52 г, 37 %) у вигляді суміші діастереоізомерів.

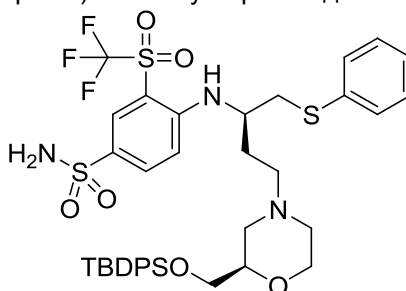
[000736] РХМС: (ESI)  $m/z$  822  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000737] Одержувані два діастереоізомери зазначеного в заголовку продукту розділяли з використанням хіральної ВЕРХ з забезпеченням ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 98 і ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 99 у вигляді по суті окремих діастереоізомерів.

Колонка: Chiralpak IC колонка  
Колонка розміри: 4.6×100 мм, 5мк  
Рухома фаза: 80% гексани, 20% ізопропанол  
Швидкість потоку (мл/хв): 1.0 мл/хв  
Детектування (нм): 220 нм

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 98

[000738] 4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000739] Сполука, що елюється першою, мала час утримування 5.84 хвилин, d.e. 86% (294 мг, вихід: 21%).

[000740]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1.07 (s, 5 H) 1.02 (s, 5 H) 1.73 - 1.91 (m, 2 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 2.53 (d, 1 H) 2.73 (d, 1 H) 2.92 (d, 1 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 4 H) 3.71 (dd, 1 H) 3.81 (t, 1 H) 4.06 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 3 H) 7.35 - 7.48 (m, 9 H) 7.62 - 7.73 (m, 4 H) 7.87 (dt, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

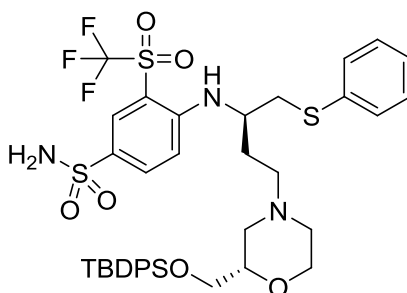
[000741] РХМС: (ESI)  $m/z$  822  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000742] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл  
Лампа: Натрій  
Довжина хвилі: 589 нм  
Температура: 20° C  
Довжина шляху: 10 см  
Об'єм кювети: 1 мл  
Розчинник: Метанол  
 $[\alpha]_D^{20}$ : -88

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 99

[000743] 4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід



[000744] Сполука, що елюється другою, мала час утримування 6.86 хвилин, d.e. 92% (223 мг, вихід: 16%).

5 [000745]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1.07 (s, 5 H) 1.02 (s, 5 H) 1.73 - 1.91 (m, 2 H) 2.04 - 2.16 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 2 H) 2.53 (d, 1 H) 2.73 (d, 1 H) 2.92 (d, 1 H) 3.12 - 3.29 (m, 2 H) 3.50 - 3.64 (m, 4 H) 3.71 (dd, 1 H) 3.81 (t, 1 H) 4.06 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.22 - 7.33 (m, 3 H) 7.35 - 7.48 (m, 9 H) 7.62 - 7.73 (m, 4 H) 7.87 (dt, 1 H) 8.15 (s, 1 H).

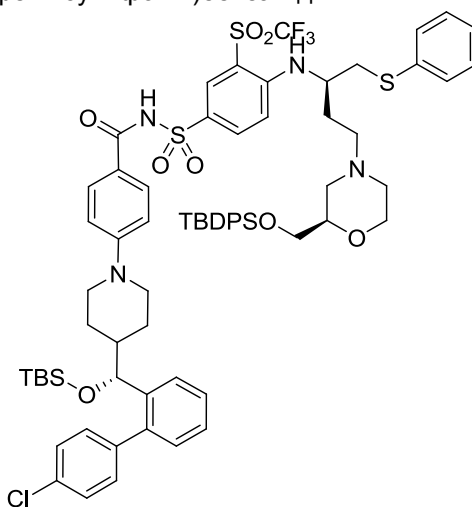
[000746] РХМС: (ESI)  $m/z$  822  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000747] Оптичне обертання:

Концентрація:	0.1 г/дл
Лампа:	Натрій
Довжина хвилі:	589 нм
Температура:	20° C
Довжина шляху:	10 см
Об'єм кювети:	1 мл
Розчинник:	Метанол
$[\alpha]_D$ :	-65

10 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 100

[000748] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід

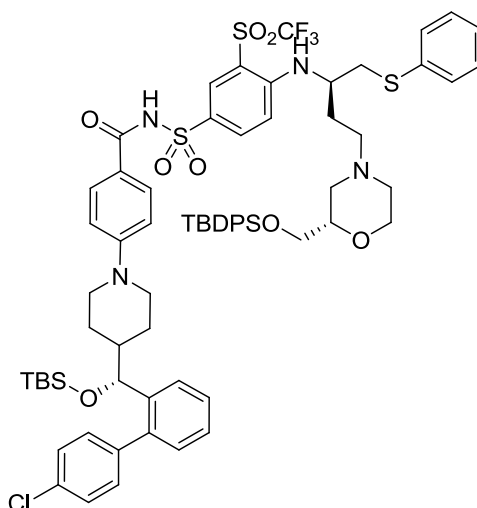


15 [000749] Зазначений в заголовку продукт (77 мг, 66 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 51.7 мг, 0.10 ммоль) і 4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 98, 72 мг, 0.09 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт використовували для одержання ПРИКЛАДУ 22 без додаткового очищення.

[000750] РХМС: (ESI)  $m/z$  1340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 101

25 [000751] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід

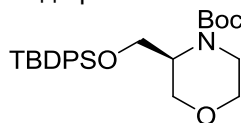


[000752] Зазначений в заголовку продукт (99 мг, вихід: майже кількісний) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 43.6 мг, 0.08 ммоль) і 4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 99, 61 мг, 0.07 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт використовували для одержання ПРИКЛАДУ 23 без додаткового очищення.

[000753] РХМС: (ESI) m/z 1340 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 102

[000754] (S)-трет-бутил 3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

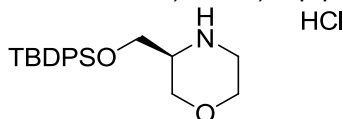


[000755] До розчину (S)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату (1.00 г, 4.60 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли послідовно триетиламін (1.3 мл, 9.21 ммоль), трет-бутилхлордифенілсилан (1.414 мл, 5.52 ммоль) і DMAP (0.56 г, 4.60 ммоль), і суміш, яку одержували, перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Суміш розбавляли водою і водну фазу екстрагували за допомогою ДХМ. Органічний шар відокремлювали і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→50% EtOAc/гексани) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (1.0 г, вихід: 48 %).

[000756] РХМС:(ESI) m/z 478 [M+Na]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 103

[000757] (S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін, HCl сіль

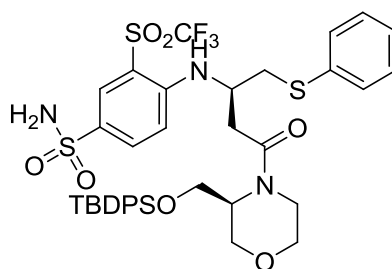


[000758] (S)-трет-бутил 3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 102, 1.0 г, 2.19 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) обробляли HCl (4M в діоксані, 0.76 мл, 21.95 ммоль), і суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало зазначений в заголовку продукт (0.8 г, вихід: 93 %).

[000759] РХМС: (ESI) m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 104

[000760] 4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

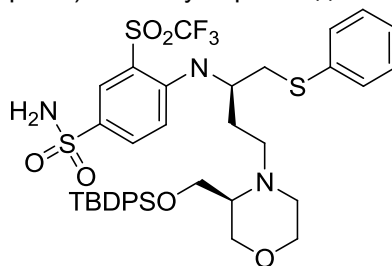


[000761] (R)-4-(Фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 0.8 г, 1.60 ммоль) добавляли до розчину (S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліну, гідрохлоридної солі (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 103, 0.57 г, 1.60 ммоль), DIPEA (0.84 мл, 4.81 ммоль) і HATU (0.92 г, 2.41 ммоль) в ДХМ (10 мл), і суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (2х), 1 н. водн. NaHSO<sub>4</sub> і насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100% ДХМ/ 10% МеОН в ДХМ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (0.5 г, вихід: 37 %).

[000762] РХМС: (ESI) m/z 834 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 105

[000763] 4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

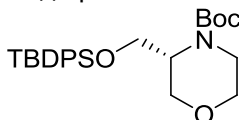


[000764] Зазначений в заголовку продукт (0.1 г, вихід: 51 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 97. 4-((R)-4-((S)-3-((трет-Бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 104, 0.2 г, 0.24 ммоль) використовували як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→50 % EtOAc/гексани).

[000765] РХМС: (ESI) m/z 822 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 106

[000766] (R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат

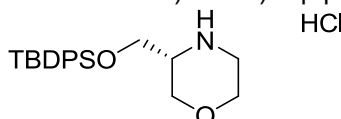


[000767] Зазначений в заголовку продукт (2.0 г, вихід: 95%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 102. (R)-трет-бутил 3-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилат (доступний для придбання, 1.0 г, 4.60 ммоль) і трет-бутилхлордифенілсилан (1.4 мл, 5.52 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→50 % EtOAc/гексани).

[000768] РХМС: (ESI)m/z 478 [M+Na]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 107

[000769] (R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін, гідрохлоридна сіль



[000770] Зазначений в заголовку продукт (1.2 г, вихід: 77%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 103. (R)-трет-бутил 3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін-4-карбоксилат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 106, 2.0 г, 4.39 ммоль) використовували як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт одержували у

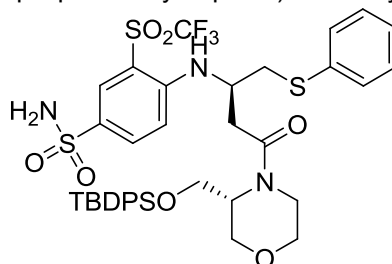
вигляді гідрохлоридної солі після упарювання летких речовин при зниженому тиску.

[000771] РХМС: (ESI)m/z 356 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 108

[000772]

4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

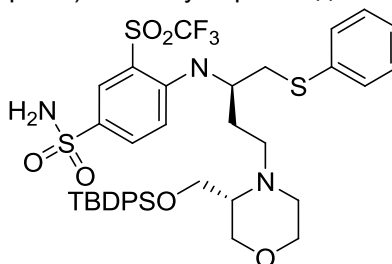


[000773] Зазначений в заголовку продукт (0.2 г, вихід: 24 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 104. (R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфолін, гідрохлоридну сіль (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 107, 0.200 г, 0.24 ммоль) і (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 0.500 г, 1.00 ммоль) використовували як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/ 10% MeOH в ДХМ).

[000774] РХМС: (ESI) m/z 834 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 109

[000775] 4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

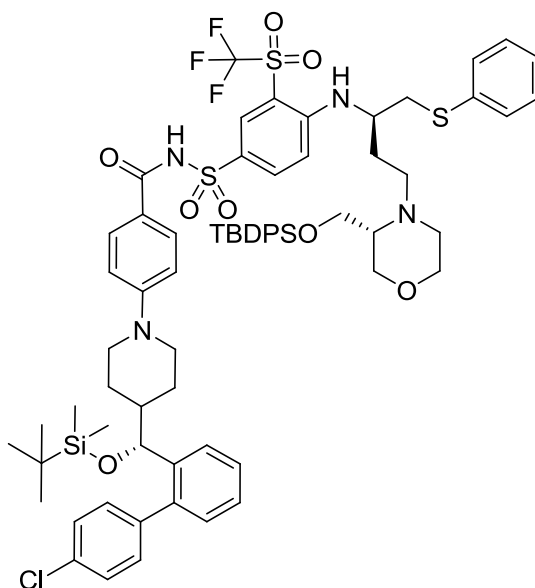


[000776] Зазначений в заголовку продукт (0.082 г, вихід: 75 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 97. 4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 108, 0.120 г, 0.14 ммоль) використовували як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→50 % EtOAc/гексани).

[000777] РХМС: (ESI) m/z 822 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 110

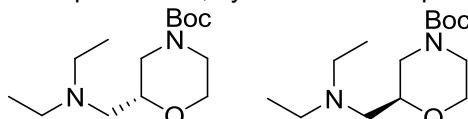
[000778] 4-(4-((R)-3-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



[000779] Зазначений в заголовку продукт (134 мг, вихід: 77%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 67.7 мг, 0.13 ммоль) і 4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 109, 94.4 мг, 0.11 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→30 % EtOAc/гексани), з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 111

[000780] (R)-трет-бутил 2-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат і (S)-трет-бутил 2-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилат, суміш енантіомерів



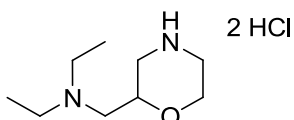
[000781] Карбонат калію (3.20 г, 23.12 ммоль) і йодетан (1.9 мл, 23.12 ммоль) добавляли послідовно до розчину (R)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-(амінометил)морфолін-4-карбоксилату, суміші енантіомерів (доступної для придбання, 1.0 г, 4.62 ммоль) в EtOH (21.25 мл), і суміш, яку одержували, нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через набивку Celite® з ретельним промиванням (EtOAc). Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і концентрат піддавали колонковій хроматографії (ISCO, елюювання за допомогою 100% ДХМ → 100 % ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> (10:1:0.1 об./об./об.)) з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді суміші енантіомерів (1.1 г, вихід: 85%).

[000782] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРМЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 4.0 – 3.75 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.00 – 2.55 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (m, 6H).

[000783] РХМС: (ESI) m/z 273 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 112

[000784] (R)-N-етил-N-(морфолін-2-ілметил)етанамін і (S)-N-етил-N-(морфолін-2-ілметил)етанамін, суміш енантіомерів



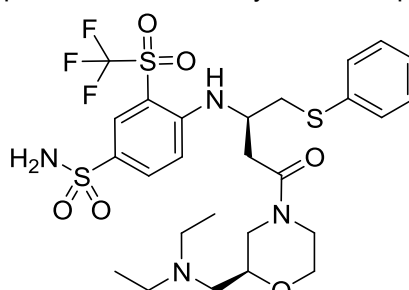
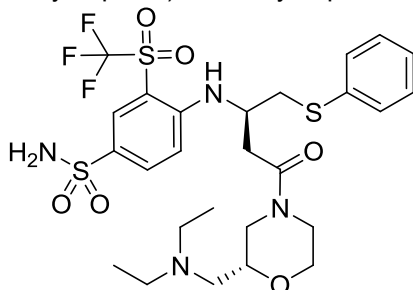
[000785] До розчину (R)-трет-бутил 2-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату і (S)-трет-бутил 2-((діетиламіно)метил)морфолін-4-карбоксилату, суміші енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 111, 1.03 г, 3.78 ммоль) в MeOH (15.8 мл) добавляли HCl (4M в діоксани, 9.45 мл, 37.81 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і сушили в вакуумі протягом ночі з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді суміші енантіомерів в формі

дигідрохлоридної солі (0.92 г, вихід: 99 %).

[000786]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.88– 3.82 (m, 3H), 3.27 (d, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.21 (m, 6H).

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 113

- 5 [000787] 4-((R)-4-((R)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, хлористоводневі солі, суміш діастереоізомерів



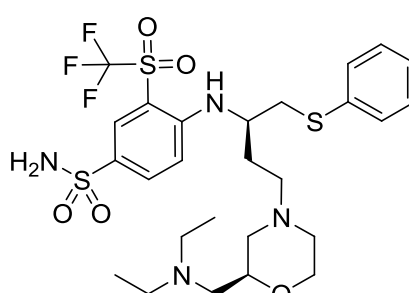
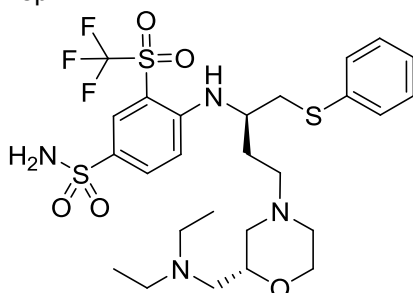
- 10 [000788] Зазначений в заголовку продукт (1.05 г, вихід: 43 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 104. (R)-N-етил-N-(морфолін-2-ілметил)етанамін і (S)-N-етил-N-(морфолін-2-ілметил)етанамін, хлористоводневі солі, суміш енантіомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 112, 0.91 г, 3.71 ммоль) і (R)-4-(фенілтіо)-3-(4-сульфамойл-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)бутанову кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 8, 1.850 г, 3.71 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ - 10% MeOH/0.1%  $\text{NH}_3$  в ДХМ) у вигляді суміші діастереоізомерів.

- 15 [000789]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  м.д. 8.15 (s, 1 H), 7.85 – 7.70 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.35 – 7.27 (m, 2 H), 6.58 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.55 – 3.40 (m, 2 H), 3.35 – 3.05 (m, 3 H), 3.00 – 2.37 (m, 10 H), 1.04 (m, 6 H).

[000790] РХМС: (ESI)  $m/z$  653  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 114

- 20 [000791] 4-((R)-4-((R)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш діастереоізомерів



- 30 [000792] Зазначений в заголовку продукт (0.75 г, вихід: 83 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 97. 4-((R)-4-((R)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-((S)-2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-4-оксо-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш діастереоізомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 113, 0.92 г, 1.41 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт одержували у вигляді суміші діастереоізомерів після упарювання летких речовин при зниженому тиску.

[000793] РХМС: (ESI)  $m/z$  639  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000794] Одержувані два діастереоізомери зазначеного в заголовку продукту розділяли з використанням хіральної СФХ, з забезпеченням ПРОМІЖНИХ СПОЛУК 115 і 116 у вигляді по суті окремих діастереоізомерів.

- 40 Колонка: Chiralpak IB  
Колонка розміри: 21×250 мм, 5 мк  
Модифікатор: 15 % Метанол, 0.1% диметилетиламін



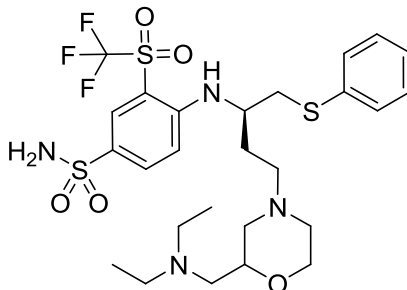
Швидкість потоку (мл/хв): 60

Вихідний тиск (бар): 100

Детектування (нм): 220

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 115

- 5 [000795] 4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, сполука, що елюється першою



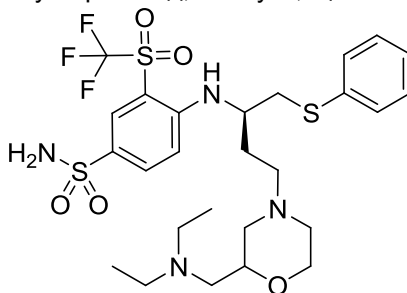
[000796] Сполука, що елюється першою, мала час утримування 17.41 хвилин.

[000797] РХМС: (ESI) m/z 639 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 116

[000798] 4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-

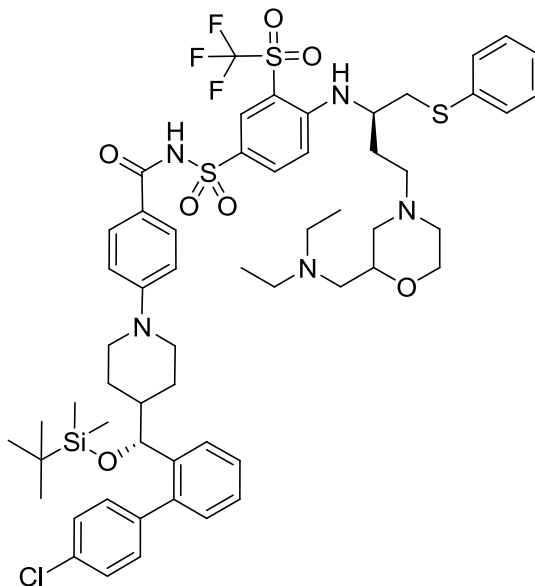
(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, сполука, що елюється другою



- 15 [000799] Сполука, що елюється другою, мала час утримування 19.18 хвилин.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 117

[000800] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, один діастереоізомер



- 20

[000801] Зазначений в заголовку продукт (199 мг, вихід: 74 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 33. (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 125 мг, 0.23 ммоль) і 4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-

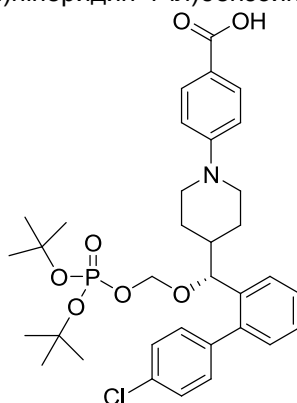
(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 115, сполука, що елюється першою, 149 мг, 0.23 ммоль) використовували як вихідні речовини. Зазначений в заголовку продукт одержували після упарювання летких речовин при зниженому тиску, і використовували для одержання ПРИКЛАДУ 26 без додаткового очищення.

5 [000802] РХМС: (ESI)  $m/z$  1156  $[M+H]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 118

[000803]

(R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ди-трет-бутоксифосфонооксиметокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



10 [000804] Розчин (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 360 мг, 0.85 ммоль) в толуолі (4.0 мл) обробляли параформальдегідом (128 мг, 4.27 ммоль) і суміш, яку одержували, охолоджували до 0 °С. Через піпетку повільно барботували HCl (г) в розчин. Суміші дозволяли перемішуватися протягом 1 години після чого її сушили над CaCl<sub>2</sub> пелетами, що приводило до спінювання.

15 Розчин вилучали за допомогою піпетки і потім обертали при зниженому тиску (40 мбар) протягом декількох хвилин для видалення надлишку HCl. Прозорий жовтий розчин перемішували і обробляли ди-трет-бутилфосфатом срібла (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 59, 0.90 г). Після спливу 0.25 годин реакційний розчин фільтрували через Celite® з використанням лійки Бюхнера, і осад на фільтрі промивали декількома порціями толуолу. Упарювання фільтрату при

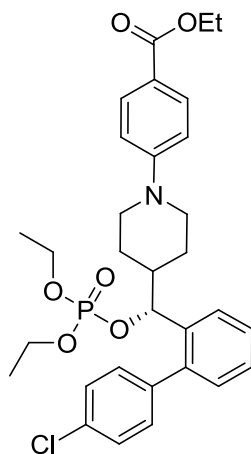
20 зниженому тиску приводило до залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (150 мг, вихід: 25%).

[000805] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.93 - 1.43 (m, 21 H) 1.68 - 1.93 (m, 2 H) 2.52 - 2.75 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 3.78 - 3.90 (m, 1 H) 4.53 (d, 1 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 5.04 - 5.15 (m, 1 H) 6.86 (d, 2 H) 7.20 (d, 1 H) 7.26 - 7.53 (m, 7 H) 7.71 (d, 2 H) 12.17 (s, 1 H).

[000806] РХМС:  $m/z$  644  $[M+H]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 119

[000807] (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(діетоксифосфорилокси)метил)-піперидин-1-іл)бензоат



30 [000808] Розчин (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11А, 600 мг, 1.33 ммоль), СВг<sub>4</sub> (575 мг, 1.73 ммоль), і піридину (2 мл) при 0°С обробляли по краплях протягом 10-хвилинного періоду триетилфосфітом (0.56 мл, 3.33 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С протягом приблизно 10 хвилин і потім льодяну баню

вилучали. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при к.т., після чого надлишок піридину вилучали при зниженому тиску і концентрат вносили в 50 мл ДХМ. Органічний шар промивали послідовно порціями по 50 мл 0.5 н. водн. розчину HCl, насиченого водного бікарбонату натрію і води. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і адсорбували силікагелем.

5 Очищення за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 80 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100 % EtOAc/гексани протягом 24 хвилин) давала зазначену в заголовку сполуку (500 мг, вихід: 64 %).

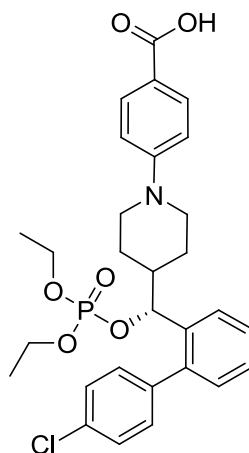
[000809]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1.00 - 1.16 (m, 1 H) 1.18 - 1.29 (m, 7 H) 1.28 - 1.46 (m, 4 H) 1.74 - 1.92 (m, 1 H) 2.01 (dt, 1 H) 2.61 (td, 1 H) 2.73 (td, 1 H) 3.71 (d, 1 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 3.91 - 4.00 (m, 3 H) 4.07 (dt, 1 H) 4.31 (q, 2 H) 5.25 (t, 1 H) 6.82 (d, 2 H) 7.24 (dd, 1 H) 7.34 - 7.54 (m, 6 H) 7.63 (dd, 1 H) 7.79 - 7.97 (m, 2 H).

[000810]  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. -1.76 (s, 2 P).

[000811] РХМС: (ESI) m/z 586, [M+H] $^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 120

15 [000812] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(діетоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



[000813] Розчин (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(діетоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 119, 500 мг, 0.85 ммоль) в ТГФ (10 мл) і MeOH (2.5 мл), при кімнатній температурі обробляли розчином гідроксиду літію (102 мг, 4.27 ммоль) в воді (2.5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 30 °C протягом ночі і згодом нагрівали до 40 °C протягом приблизно 5 годин. Суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, після чого леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Концентрат розбавляли 30 мл води, підкисляли декількома краплями 6 н. HCl з забезпеченням білого осаду. Осад збирали вакуумним фільтруванням з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (410 мг, вихід: 86%).

[000814]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 1.01 - 1.15 (m, 1 H) 1.21 (tdd, 7 H) 1.28 - 1.44 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H) 2.64 (d, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 3.68 - 3.81 (m, 1 H) 3.85 - 4.01 (m, 4 H) 4.01 - 4.15 (m, 1 H) 5.24 (t, 1 H) 6.83 (d, 2 H) 7.23 (dd, 1 H) 7.37 - 7.54 (m, 6 H) 7.58 - 7.68 (m, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 2 H).

[000815]  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. -1.45 (s, 2 P).

[000816] РХМС: (ESI) m/z 558[M+H] $^+$ .

[000817] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

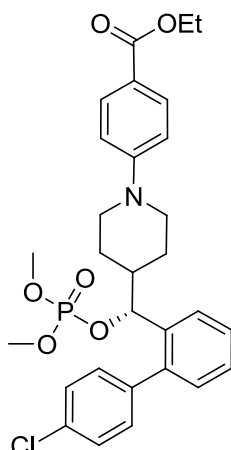
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: Дихлорметан

$[\alpha] = +76$

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 121

40 [000818] (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат



[000819] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 119, використовуючи (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 11А, 600 мг, 1.33 ммоль) і триметилфосфіт (0.473 мл, 4.0 ммоль) як вихідну речовину, з наступним очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 0→100% EtOAc/гексан протягом 24 хвилин), з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (500 мг, вихід: 67%). Зазначену в заголовку сполуку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 122 без додаткового очищення.

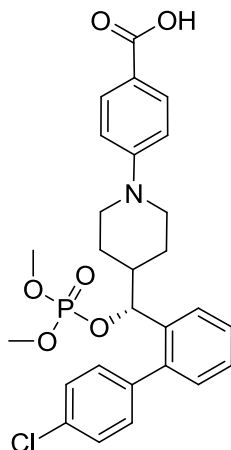
[000820]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.88 - 1.02 (m, 1 H) 1.06 - 1.12 (m, 1 H) 1.17 - 1.31 (m, 5 H) 1.63 - 1.79 (m, 1 H) 1.80 - 1.89 (m, 1 H) 2.48 (td, 1 H) 2.60 (td, 1 H) 3.42 - 3.56 (m, 7 H) 3.58 (d, 1 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 4.17 (q, 2 H) 5.11 (t, 1 H) 6.58 - 6.75 (m, 2 H) 7.11 (dd, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 6 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.68 - 7.85 (m, 2 H).

[000821]  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.68 (s, 1 P).

[000822] РХМС: (ESI)  $m/z$  558,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 122

[000823] (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



[000824] Суміш гідроксиду літію (107 мг, 4.48 ммоль), (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 121, 500 мг, 0.9 ммоль), ТГФ (10 мл), води (2.5 мл), і MeOH (2.5 мл) нагрівали при 35 °С протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (10 мл) і підкисляли водним розчином 6 н. HCl, що приводило до осаду. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрування з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (270 мг, вихід: 57 %). Зазначену в заголовку сполуку використовували для одержання ПРИКЛАДУ 30 без додаткового очищення.

[000825]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.91 - 1.40 (m, 4 H) 1.70 - 2.05 (m, 2 H) 2.48 - 2.62 (m, 1 H) 2.70 (m, 1 H) 3.19 - 3.63 (m, 7 H) 3.69 - 3.83 (m, 1 H) 5.16 (t, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.21 - 7.46 (m, 7 H) 7.52 (m, 1 H) 7.79 (m, 2 H).

[000826] РХМС: (ESI)  $m/z$  530  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[000827] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.2 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

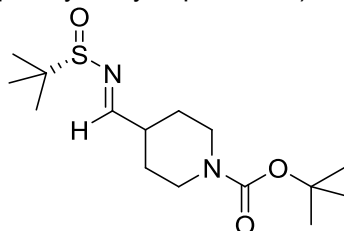
Температура: 20° C  
 Довжина шляху: 10 см  
 Об'єм кювети: 1 мл  
 Розчинник: Дихлорметан

5

[α]<sub>D</sub> = +51

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 123

[000828] (S,E)-трет-бутил 4-((трет-бутилсульфініліміно)метил)піперидин-1-карбоксилат



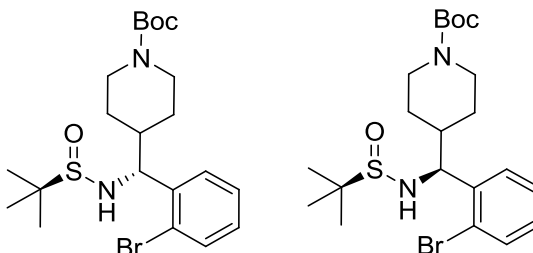
10 [000829] Розчин (S)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2.0 г, 16.50 ммоль) в ТГФ (8.0 мл) і етилат титану(IV) (17.3 мл, 82.51 ммоль) добавляли послідовно до розчину трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилату (3.70 г, 17.33 ммоль) в ТГФ (8.0 мл). Суміш, яку одержували, перемішували при к.т. протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в суміш лід/вода і суспензію фільтрували. Фільтрат екстрагували за допомогою EtOAc і органічний шар сушили за допомогою MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок

15 сушили в вакуумі з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (4.45 г, вихід: 85%).

[000830] РХМС: (ESI) m/z 317 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 124

20 [000831] трет-бутил 4-((R)-(2-бромфеніл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилат і трет-бутил 4-((S)-(2-бромфеніл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилат, суміш діастереоізомерів



25 [000832] Розчин комплексу хлорид ізопропілмагнію - хлорид літію (24.9 мл, 32.39 ммоль, 1.3 М ТГФ) охолоджували до -15 °C. Добавляли 1,2-дибромбензол (3.80 мл, 31.60 ммоль) і суміш перемішували при -15 °C протягом 2 годин. Розчин (S,E)-трет-бутил 4-((трет-бутилсульфініліміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 123, 2.50 г, 3.90 ммоль) в ТГФ (10.8 мл) добавляли по краплях до першої суміші і одержувану реакційну суміш перемішували при -15 °C протягом ночі. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до 0 °C і гасили насиченим водн. NH<sub>4</sub>Cl. Суміш розбавляли за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O.

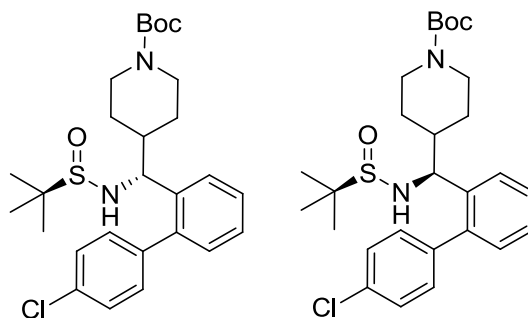
30 Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначених в заголовку сполук (3.0 г, вихід: 80%) у вигляді суміші діастереоізомерів (відношення 2:1 на користь трет-бутил 4-((R)-(2-бромфеніл)((S)-1,1-

35 диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилату).

[000833] РХМС: (ESI) m/z 474[M+H]<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 125

40 [000834] трет-бутил 4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилат і трет-бутил 4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилат, суміш діастереоізомерів

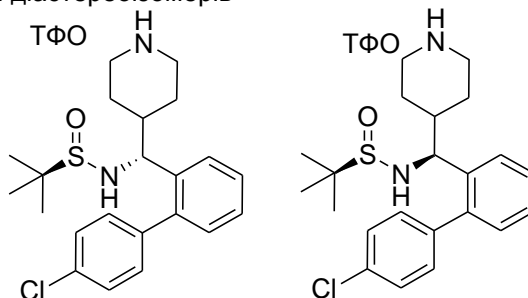


[000835] Суспензію діастереоізомерної суміші трет-бутил 4-((R)-(2-бромфеніл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилату і трет-бутил 4-((S)-(2-бромфеніл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 124, 2.98 г, 6.29 ммоль), 4-хлорфенілборонової кислоти (1.48 г, 9.44 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфенілу (0.258 г, 0.63 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0.231 г, 0.25 ммоль) і трикалій фосфату (4.01 г, 18.88 ммоль) в дегазованому толуолі (15.0 мл) і H<sub>2</sub>O (6.0 мл) перемішували при 100 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через набивку Celite®. Органічний шар відокремлювали і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і фільтрат концентрували з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначених в заголовку сполук (2.42, вихід: 76%), у вигляді суміші діастереоізомерів.

[000836] PXMC: (ESI) m/z 505[M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 126

[000837] (S)-N-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід і (S)-N-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід, трифтороцтова сіль, суміш діастереоізомерів

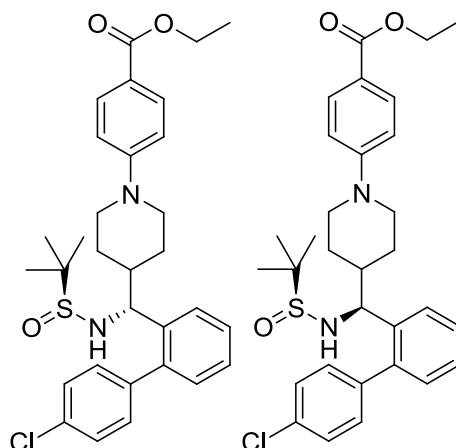


[000838] ТФО (3.55 мл, 46.13 ммоль) добавляли до розчину трет-бутил 4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилату і трет-бутил 4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-карбоксилату, суміші діастереоізомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 125, 2.33 г, 4.61 ммоль), в ДХМ (43 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли за допомогою EtOAc і промивали насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (2x). Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок сушили в вакуумі з забезпеченням зазначених в заголовку сполук (2.44 г, вихід: майже кількісний) у вигляді суміші діастереоізомерів.

[000839] PXMC: (ESI) m/z 405[M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 127

[000840] Етил 4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоат і етил 4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоат, суміш діастереоізомерів



[000841] Суспензію трифтороцтових солей (S)-N-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід і (S)-N-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(піперидин-4-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід, суміші діастереоізомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 126, 2.39 г, 4.61 ммоль), аддукта хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-ди-ізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетилфеніл)]Pd(II) -метилбутиловий ефір (0.168 г, 0.23 ммоль), дициклогексил(2',6'-діізопропоксибіфеніл-2-іл)фосфіну (0.108 г, 0.23 ммоль), етил 4-йодбензоату (0.77 мл, 4.61 ммоль) і карбонату цезію (5.26 г, 16.14 ммоль) в дегазованому толуолі (22.3 мл) перемішували при 110 °С протягом 1.5 години. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували через набивку Celite. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100% EtOAc/гексани) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (2.10, вихід: 82%), у вигляді суміші діастереоізомерів.

[000842] РХМС: (ESI)m/z 553[M+H]<sup>+</sup>.

[000843] Два діастереоізомери розділяли з використанням хіральної СФХ з забезпеченням етил 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 128) як основний діастереоізомер (1.23 г) і етил 4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 129) як другорядний діастереоізомер (0.59 г)

Колонка: Chiralpak AD

Колонка розміри: 30×250 мм, 5мк

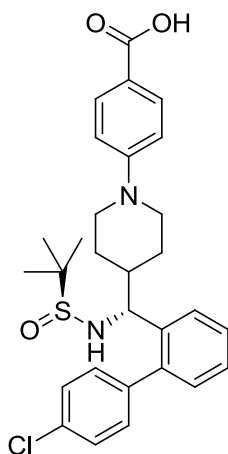
Рухомі фази: CO<sub>2</sub> 75% і EtOH 25%.

Швидкість потоку (мл/хв): 120 мл/хв

Детектування (нм): 220 нм

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 130

[000844] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота



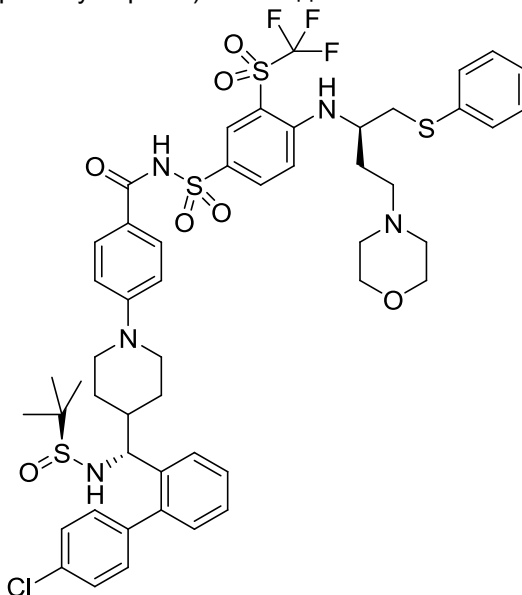
[000845] До розчину етил 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 128, 0.40 г, 0.62 ммоль) в ТГФ (4.3 мл) добавляли MeOH (1.4 мл) і розчин LiOH (0.09 г, 4.44 ммоль) в воді (1.4 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували при зниженому тиску, і залишок суспендували в воді.

Суспензію охолоджували до 0 °С, підкисляли до pH ~2, використовуючи 1 н. HCl водн., фільтрували, і осад на фільтрі сушили в вакуумній печі з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.38 г, вихід: майже кількісний).

[000846] РХМС: (ESI) m/z 525 [M+H]<sup>+</sup>.

5 ПРОМІЖНА СПОЛУКА 131

[000847] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



10 [000848] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 130, 0.150 г, 0.29 ммоль), DMAP (70 мг, 0.57 ммоль), і EDC (0.110 г, 0.57 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (4.0 мл) і DIPEA (0.10 мл, 0.57 ммоль), і розчин перемішували при к.т. протягом 10 хвилин. До розчину добавляли розчин (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-

15 (трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 0.158 г, 0.29 ммоль) в ДХМ (1.6 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали за допомогою 1 н. бісульфату натрію (водн.) і, далі, насиченим водн. бікарбонатом натрію. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/MeOH/NH<sub>3</sub> (10:1:0.1 об./об./об.)) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.21 г, вихід: 69%).

20 [000849] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 8.30 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.45 – 7.18(m, 14 H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 6H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.65 – 2.48 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m,

25 6H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.11 – 0.95 (m, 3H).

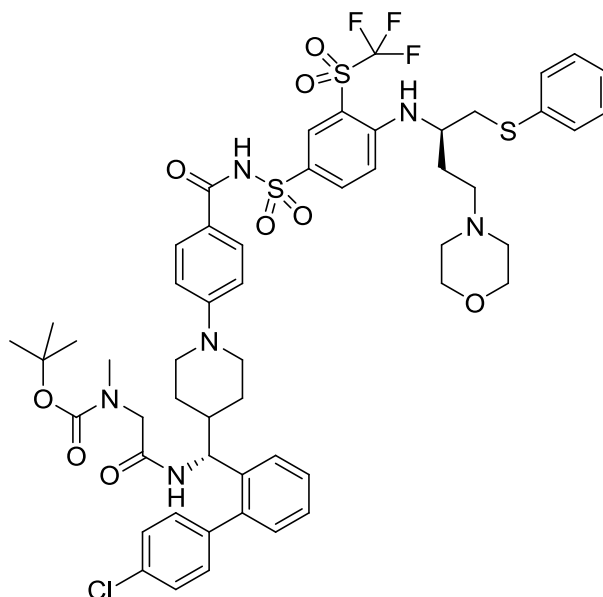
[000850] РХМС: (ESI) m/z 1060 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 132

[000851] трет-бутил 2-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метиламіно)-2-оксоетил(метил)карбамат.

30



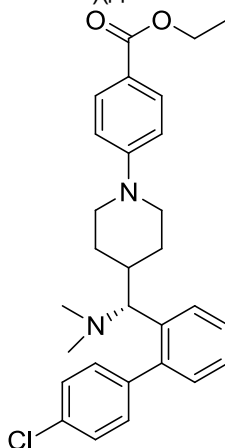


[000852] DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль) добавляли до розчину 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду, солі мурашиної кислоти (ПРИКЛАД 33, 0.11 г, 0.11 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно)оцтової кислоти (22 мг, 0.11 ммоль) і NATU (52 мг, 0.14 ммоль) в ДМФА (2.2 мл), і суміш, яку одержували, перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали за допомогою  $H_2O$ , 1 н.  $NaHSO_4$  (водн.) і насиченим водн.  $NaHCO_3$ . Органічний шар сушили за допомогою  $Na_2SO_4$ , фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ/MeOH/ $NH_3$  (10:1:0.1)) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (94 мг, вихід: 73%).

[000853] РХМС: (ESI)  $m/z$  1127  $[M+H]^+$ .

ПРОМІЖНА СПОЛУКА 133

[000854] (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)бензоат.



[000855] Стадія 1: HCl (1.16 мл, 4.63 ммоль, 4.0М в діоксані) добавляли до розчину етил 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 128, 0.128 г, 0.23 ммоль) в MeOH (3.5 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і сушили в вакуумі з забезпеченням (R)-етил 4-(4-(аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоату, гідрохлоридної солі (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 133, СТАДІЯ 1, 0.12 г), яку використовували для одержання ПРОМІЖНОЇ СПОЛУКИ 133, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

[000856] РХМС: (ESI)  $m/z$  449  $[M+H]^+$ .

[000857] Стадія 2: Формальдегід (0.17 мл, 2.3 ммоль, 37 мас.% в MeOH) і триацетоксиборогідрид натрію (0.49 г, 2.30 ммоль) добавляли послідовно до розчину (R)-етил 4-(4-(аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоату, гідрохлоридної солі (ПРОМІЖНА

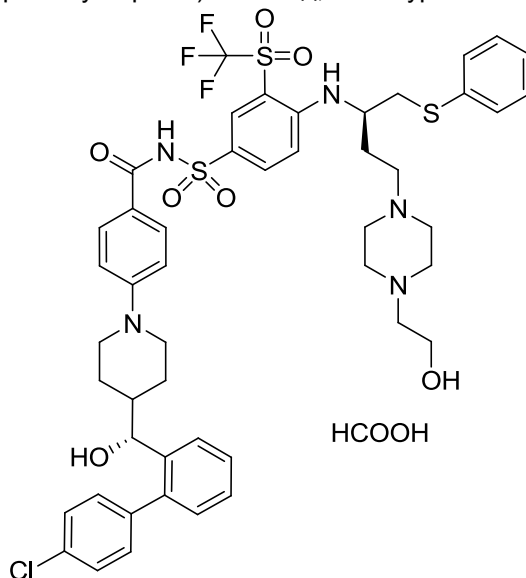
СПОЛУКА 133, СТАДІЯ 1, 0.12 г, 0.23 ммоль), в ДХМ (2.1 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням, після сушіння в вакуумі, зазначеної в заголовку сполуки (0.11 г, вихід: майже кількісний).

[000858] РХМС: (ESI)  $m/z$  477  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 1

[000859] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-

(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



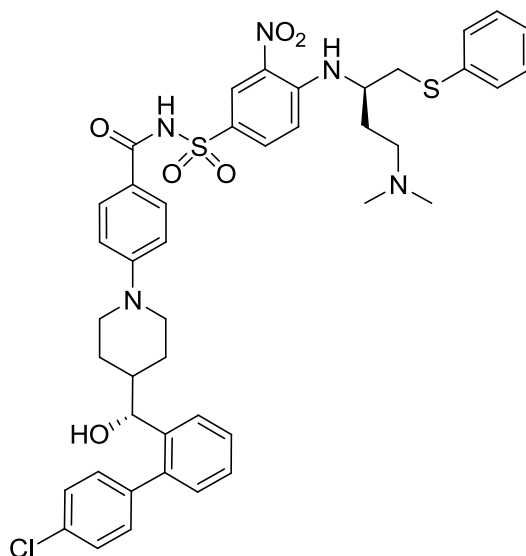
[000860] TBAF (1М розчин в ТГФ, 192 мкл, 0.19 ммоль) добавляли по краплях до розчину 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(2-трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 32, 130 мг, 0.10 ммоль) в ТГФ (702 мкл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.  $\text{HCl}$  (1 мл, 4М в діоксані) добавляли до суміші, і перемішували протягом додаткової 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою  $\text{EtOAc}$  і органічний шар промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (2x) і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 15→70%  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  з 0.1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (78 мг, вихід: 78 %).

[000861]  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 8.07 (d, 1 H) 7.95 (dd, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 7.59 (d, 1 H) 7.49 (d, 2 H) 7.43 (t, 1 H) 7.25 - 7.38 (m, 7 H) 7.07 - 7.23 (m, 3 H) 6.90 (d, 1 H) 6.73 (d, 3 H) 5.21 (br. s., 1 H) 4.25 - 4.36 (m, 2 H) 4.02 (d, 1 H) 3.73 (d, 1 H) 3.61 - 3.68 (m, 3 H) 3.22 - 3.33 (m, 4 H) 2.83 - 3.03 (m, 6 H) 2.69 - 2.82 (m, 2 H) 2.61 (dd, 4 H) 2.43 (d, 3 H) 1.90 (d, 2 H) 1.74 (d, 1 H) 1.60 (d, 1 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 0.95 - 1.08 (m, 2 H) 0.86 (d, 1 H).

[000862] РХМС: (ESI)  $m/z$  1001  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 2

[000863] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід



[000864] Зазначену в заголовку сполуку (77.2 мг, вихід: 59%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для прикладу 1, використовуючи 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(диметиламіно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 33, 147.5 мг, 0.16 ммоль) як вихідну речовину. Зазначений в заголовку продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→4.5% MeOH/ДХМ) і, далі, [ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→8% MeOH/ДХМ і 0→100% (10% 2M NH<sub>3</sub> в MeOH/90 % ДХМ)].

[000865] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.85 (m, 1 H) 0.96 - 1.05 (m, 1 H) 1.05 - 1.17 (m, 1 H) 1.53 - 1.66 (m, 1 H) 1.84 - 2.13 (m, 3 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 3.55 (d, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.31 (dd, 1 H) 5.20 (d, 1 H) 6.71 (d, 2 H) 6.89 (d, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 (t, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 5 H) 7.42 (t, 1 H) 7.49 (d, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 7.79 (dd, 1 H) 8.24 (d, 1 H) 8.44 (d, 1 H).

[000866] РХМС: (ESI) m/z 828 [M+H]<sup>+</sup>.

[000867] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

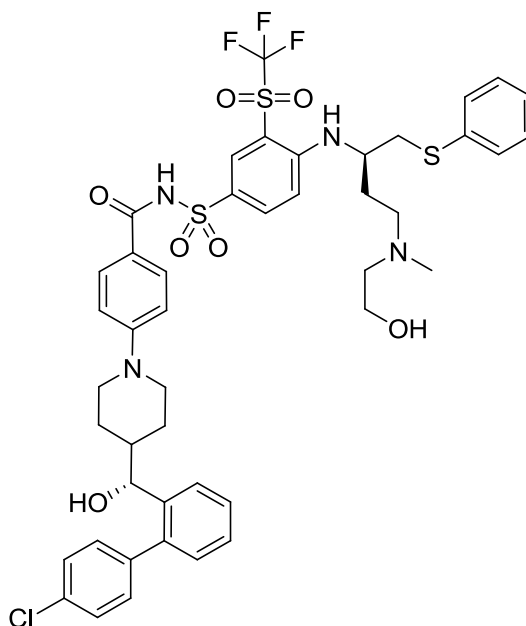
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]<sub>D</sub> = -16°

ПРИКЛАД 3

[000868] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2S,3S)-1-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



[000869] До розчину N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 34, 2.96 г, 2.51 ммоль) в діоксані (5.03 мл) і метанолі (5.03 мл) повільно добавляли HCl (4М в діоксані, 15.08 мл, 60.33 ммоль). Приблизно після додавання половини кислоти спостерігали невеликий екзотермічний ефект, і реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавання соляної кислоти в діоксані (4М) продовжували, і як тільки завершували, льодяну баню вилучали. Одержуваному жовтому розчину дозволяли нагрітися до к.т. і, перед концентруванням при зниженому тиску до половини об'єму і розведенням етилацетатом, перемішували протягом 3 хв. Одержувану суміш, перед тим, як сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, промивали бікарбонатом натрію (насичений, водний) і хлоридом натрію (насичений, водний). При концентруванні, із розчину осаджувався в'язкий маслянистий залишок, і цю речовину, перед повторним концентруванням до бежевої плівки, повторно розчиняли в ацетоні. Цю плівку розчиняли в 10% метанолі в етилацетаті і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 330 г SiO<sub>2</sub>, ізократичний 15% метанол в етилацетаті протягом 30 хв) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1.90 г, вихід: 80%).

[000870] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.09 - 7.50 (m, 12H), 6.66 - 6.86 (m, 3H), 4.44 (d, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.69 - 3.85 (m, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.12 - 3.29 (m, 2H), 2.86 - 3.05 (m, 4H), 2.60 - 2.75 (m, 4H), 2.46 - 2.58 (m, 1H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 1.88 - 2.12 (m, 2H), 1.65 - 1.84 (m, 1H), 1.08 - 1.35 (m, 2H), 0.88 - 1.07 (m, 1H).

[000871] <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) □ -80.88 (3F).

[000872] РХМС: (ESI) m/z 945.4, 947.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[000873] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.305 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° С

Довжина шляху: 10 см

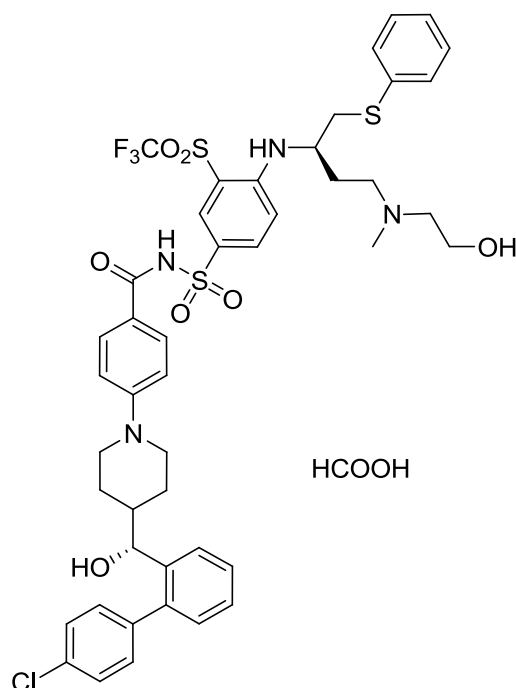
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]<sub>D</sub>=+28

ПРИКЛАД ЗА

[000874] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



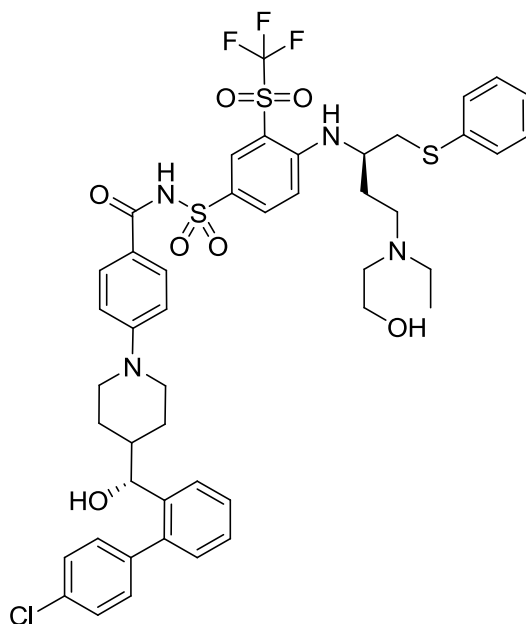
[000875] Як методика, альтернативна до Прикладу 3, розчин 4-(4-((R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбifenіл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 34А, 110 мг, 0.08 ммоль) в ТГФ обробляли розчином TBAF (0.169 мл, 0.17 ммоль, 1М в ТГФ), і одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До розчину добавляли HCl (2 мл, 4 н. в діоксані), і суміші дозволяли перемішуватися протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 10→70% H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (53.3 мг, вихід: 66 %).

[000876] <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300МГц) δ 8.14 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.97(d, 1H) 7.67 (d, 2 H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.26-7.37 (m, 7H) 7.21 (d, 1H) 7.14 (d, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.74 (d, 2H) 5.20 (d, 1H) 4.28-4.33 (m, 1H) 3.99-4.09 (m, 1H) 3.71-3.79 (m, 1H) 3.55-3.66 (m, 3H) 2.93-3.14 (m, 4H) 2.65 (s, 3H) 2.40-2.61 (m, 3H) 1.99-2.14 (m, 2H) 1.88-1.95 (m, 1H) 1.56-1.68 (m, 1H) 0.96-1.26 (m, 2H) 0.79-0.93 (m, 1H).

[000877] PXMC: (ESI)  $m/z$  946  $[M+H]^+$ .

#### ПРИКЛАД 4

[000878] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(триформетилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



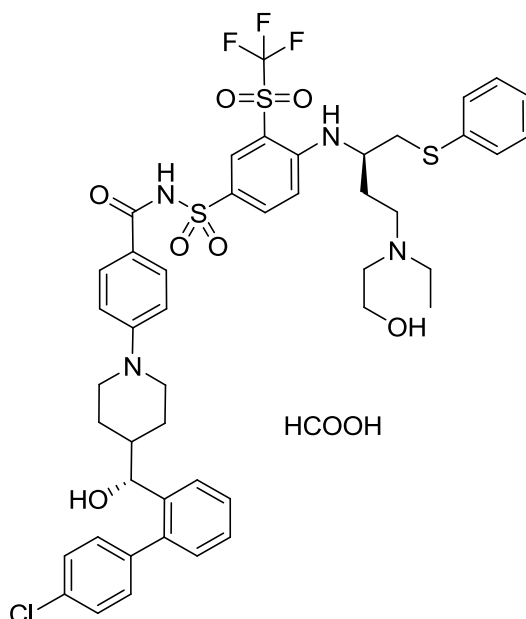
[000879] Розчин HCl в діоксані (4М, 11.18 мл, 44.70 ммоль) повільно добавляли до світло-жовтого розчину N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 66, 2.4 г, 2.24 ммоль) в ДХМ (11.2 мл) при 0 °С. Після завершення додавання, льодяну баню вилучали. Одержуваному розчину дозволяли нагрітися до к.т. і, перед концентруванням при зниженому тиску до половини об'єму і розведенням етилацетатом, перемішували протягом 1 години. Одержувану суміш, перед тим, як сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, промивали бікарбонатом натрію (насичений, водний) і хлоридом натрію (насичений, водний). Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, силікагель, 0→20% метанол в етилацетаті протягом 30 хв) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (1.64 г, вихід: 76%).

[000880] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 8.25 (s, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 7.77 (d, 2 H) 7.61 (d, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 4 H) 7.17 - 7.30 (m, 6 H) 6.90 (d, 1 H) 6.69 (d, 3 H) 4.49 (d, 1 H) 3.91 (br.s., 2 H) 3.55 - 3.81 (m, 5 H) 3.09 (d, 2 H) 2.76 - 2.96 (m, 6 H) 2.47 - 2.72 (m, 3 H) 2.04 - 2.15 (m, 1 H) 1.84 - 1.99 (m, 2 H) 1.76 (dd, 1 H) 1.23 - 1.36 (m, 2 H) 1.13 - 1.23 (m, 1 H) 1.01 - 1.13 (m, 4 H).

[000881] РХМС: (ESI) m/z 959 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 4А

[000882] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000883] Стадія 1: (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 160 мг, 0.3 ммоль), (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 25, 216 мг, 0.27 ммоль), DMAP (100 мг, 0.82 ммоль), і EDC (104 мг, 0.54 ммоль) поміщали в 50 мл колбу і продували азотом. Добавляли ДХМ (3 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (40 мл) і промивали за допомогою 1 н. водн. бісульфату натрію (35 мл) і, далі, насиченим водн. бікарбонатом натрію (40 мл). Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→25 % EtOAc/гексани) з одержанням 4-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 4А, СТАДІЯ 1, 140 мг), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 4А, СТАДІЯ 2, без додаткового очищення.

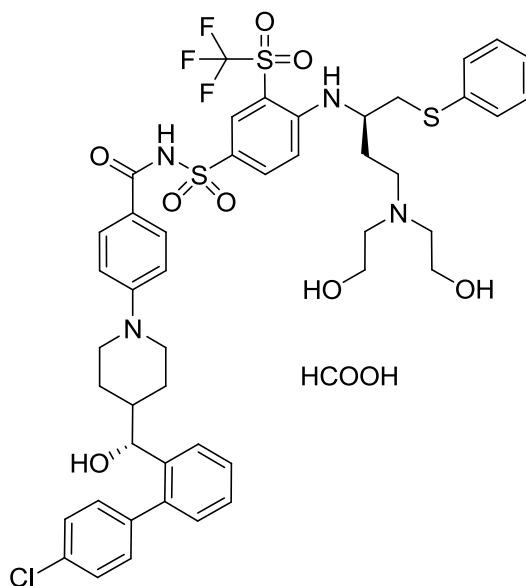
[000884] Стадія 2: TBAF (0.54 мл 0.54 ммоль, 1М в ТГФ) добавляли по краплях до розчину 4-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 4А, СТАДІЯ 1, 140 мг), в ТГФ (2 мл) і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші добавляли HCl (2 мл, 4М в діоксані) і перемішували протягом додаткових 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (2x) і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 10→70%  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  з 0.1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (60.4 мг, вихід: 23 %).

[000885]  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{DMCO-d}_6$ , 300МГц)  $\delta$  8.09 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.67 (d, 2 H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.26-7.36 (m, 7 H) 7.20 (d, 1H) 7.14 (d, 1H) 6.90-6.96 (m, 1H) 6.73 (d, 1H) 5.28 (bs, 1 H) 5.19 (d, 1H) 4.31 (t, 1H) 4.05 (t, 1H) 3.53-3.76 (m, 4H) 2.96-3.21 (m, 4H) 2.38-2.69 (m, 5H) 2.0-2.14 (m, 2H) 1.90 (d, 1H) 1.53-1.68 (m, 1H) 0.98-1.23 (m, 6H) 0.81-0.91 (m, 1H).

[000886] РХМС:  $m/z$  960  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 5

[000887] N-(4-((R)-4-(біс(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000888] Стадія 1: (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 225 мг, 0.22 ммоль), DMAP (140 мг, 1.14 ммоль), (R)-4-(4-(біс(2-(трет-бутилдифенілсилілокі)етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 31, 400 мг, 0.38 ммоль), і EDC (146 мг, 0.76 ммоль) поміщали в 50 мл колбу і продували азотом. Добавляли ДХМ (3 мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (40 мл) і промивали бісульфатом натрію (1 н., 35 мл) і, далі, бікарбонатом натрію (насичений, водн., 40 мл). Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 40 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→25 % EtOAc/гексани) з одержанням 4-(4-((R)-4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-трет-бутилдифенілсилілокі)етил)(2-трет-бутилдифенілсилілокі)етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 5, СТАДІЯ 1, 252 мг), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 5, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

[000889] Стадія 2: розчин TBAF (0.76 мл 0.76 ммоль, 1М в ТГФ) добавляли по краплях до розчину 4-(4-((R)-4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-трет-бутилдифенілсилілокі)етил)(2-трет-бутилдифенілсилілокі)етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 5, СТАДІЯ 1, 252 мг) в ТГФ (2 мл), і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші добавляли HCl (2 мл, 4М в діоксані) і перемішували протягом додаткових 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічний шар промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  (2x) і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елюювання за допомогою 10→70%  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  з 0.1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (150.2 мг, вихід: 40%).

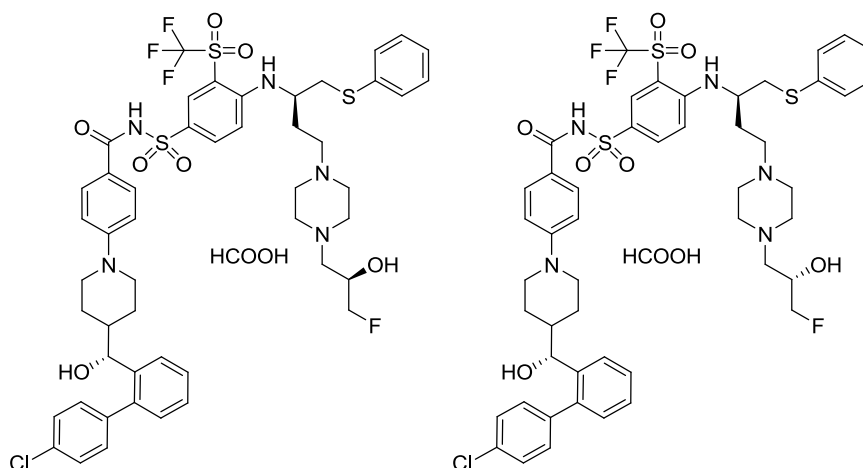
[000890]  $^1\text{H}$  ЯМР( $\text{DMCO-d}_6$ , 300МГц)  $\delta$  8.10 (s, 2H) 7.97 (d, 1H) 7.67 (d, 2H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.24-7.37 (m, 7H) 7.19 (d, 1H) 7.15(d, 1H) 6.93-6.99 (m, 1H) 6.75 (d, 2H) 5.20 (d, 1H) 5.05 (bs, 1H) 4.28-4.33 (m, 1H) 4.02-4.12 (m, 1H) 3.72-3.79 (m, 1H) 3.54-3.69 (m, 5H) 2.98-3.18 (m, 5H) 2.40-2.68 (m, 4H) 1.84-2.16 (m, 3H) 1.56-1.68 (m, 1H) 0.98-1.18 (m, 2H) 0.78-0.93 (m, 1H).

[000891] РХМС: (ESI)  $m/z$  975  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 6

[000892] 4-(4-((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-((R)-3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід і 4-(4-((R)-4-(4-((S)-3-фтор-2-гідроксипропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти, суміш діастереоізомерів





[000893] Стадія 1: (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойна кислота (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 40, 58 мг, 0.14 ммоль), 4-((R)-4-(4-((R)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід і 4-((R)-4-(4-((S)-2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід, суміш діастереоізомерів (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 39, 120 мг, 0.14 ммоль), DMAP (34 мг, 0.28 ммоль), і EDC (53 мг, 0.28 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (2.8 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали за допомогою 1 н. водн. бісульфату натрію і, далі, насиченим водн. бікарбонатом натрію. Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням N-(4-((2R)-4-(4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 6, СТАДІЯ 1, 180 мг), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 6, СТАДІЯ 2, без додаткового очищення.

[000894] РХМС:  $m/z$  1270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

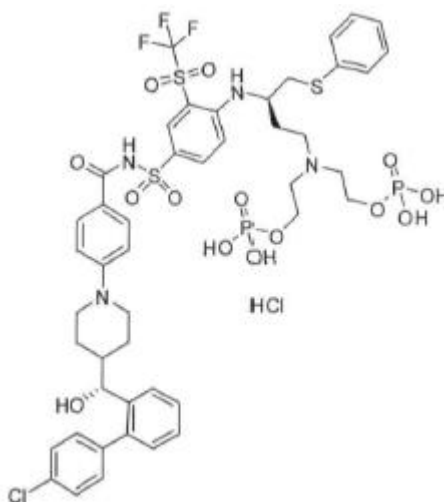
[000895] Стадія 2: розчин TASF (0.43 мл, 0.43 ммоль, 1М в ДМФА) добавляли по краплях до розчину N-(4-((2R)-4-(4-(2-(трет-бутилдифенілсилілокси)-3-фторпропіл)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 6, СТАДІЯ 1, 180 мг) в ДМФА (1 мл) і одержувану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли сумішшю ДХМ/MeOH (10:1 об./об.), промивали за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і упарювали леткі речовини при зниженому тиску, що давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елюювання 40→60 %  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$  з 0.1% мурашиної кислоти протягом 5 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (48.0 мг, вихід: 33 %).

[000896]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 8.08 (d, 1 H), 7.94 – 7.90 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 8.80 Гц, 2 H), 7.60 – 7.55 (m, 1 H), 7.51 – 7.46 (m, 2 H), 7.45 – 7.40 (m, 1 H), 7.37 – 7.26 (m, 8 H), 7.21 – 7.12 (m, 2 H), 6.93 – 6.88 (m, 1 H), 6.77 – 6.71 (m, 3 H), 5.21 (d, J = 4.3 Гц, 1 H), 4.41 – 4.20 (m, 4 H), 4.05 – 3.85 (m, 3 H), 3.77 – 3.70 (m, 1 H), 3.60 – 3.55 (m, 2 H), 2.66 – 2.53 (m, 8 H), 2.45 – 2.42 (m, 5 H), 2.00 – 1.85 (m, 2 H), 1.75 (m, 1 H), 1.15 – 0.99 (m, 3 H), 0.90 – 0.81 (m, 1 H).

[000897] РХМС: (ESI)  $m/z$  1032  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 7

[000898] 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) біс(дигідрофосфат), хлористоводнева сіль



[000899] Розчин ди-трет-бутил 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутилазандііл)біс(етан-2,1-дііл) дифосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 46, 250 мг, 0.18 ммоль) і ДХМ (5 мл) обробляли розчином HCl (4М в діоксані, 0.92 мл, 3.68 ммоль). Спостерігали білий осад і суміші дозволяли енергійно перемішуватися протягом 45 хвилин. Зазначену в заголовку сполуку збирали за допомогою фільтрування (185 мг, вихід: 89%).

[000900]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1.41 (br. s., 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 1 H) 1.91 - 2.09 (m, 1 H) 2.31 (br. s., 3 H) 3.29 (br. s., 1 H) 3.36 - 3.51 (m, 4 H) 3.53 - 3.66 (m, 5 H) 3.70 - 3.83 (m, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 1 H) 4.35 (br. s., 4 H) 4.56 (d, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 7.13 - 7.28 (m, 4 H) 7.32 - 7.41 (m, 5 H) 7.42 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 (d, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (d, 2 H) 8.11 (dd, 1 H) 8.35 (d, 1 H).

[000901]  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0.05 (t, 2 P).

[000902]  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 0.05 (s, 2 P) (розщиплений)

[000903] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.2 г/дл

Лампа: Натрієва

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

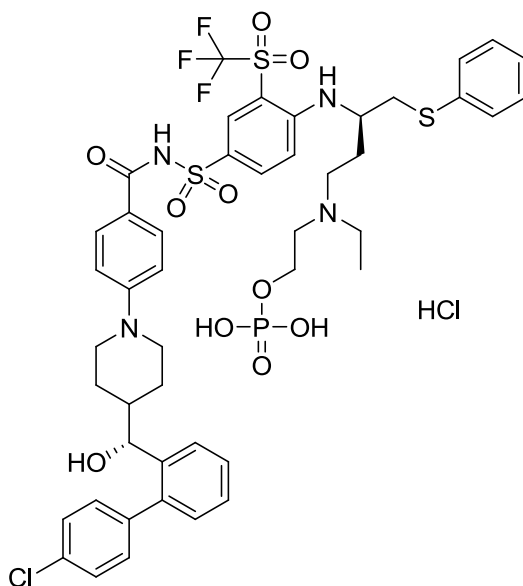
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: MeOH

$[\alpha]_D^{20} = +3$

ПРИКЛАД 8

[000904] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфат, хлористоводнева сіль



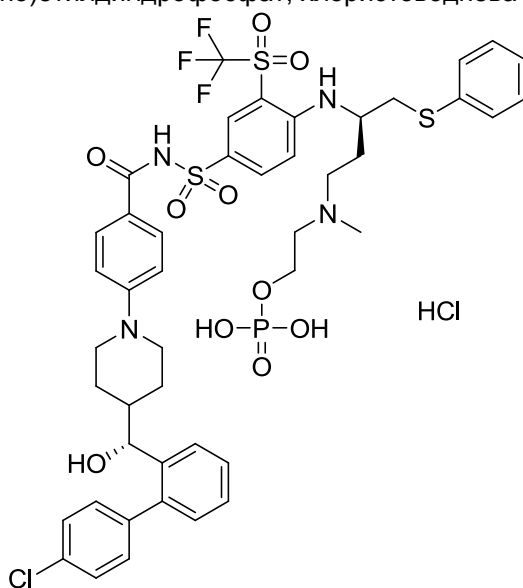
[000905] Розчин ди-трет-бутил 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етил фосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 55, 147 мг, 0.14 ммоль) в ДХМ (3.17 мл) обробляли розчином HCl (4М в діоксані, 0.60 мл). Коли додавання було завершено, спостерігали білий осад. Суміш розбавляли за допомогою MeOH через годину, і леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням смолистого залишку. Речовину розчиняли в MeOH, і розбавляли ~20 мл ДХМ, що приводило до білого осаду. Суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням білої твердої речовини. Речовину розтирали в 10-15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і сушили в високому вакуумі з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (108 мг, 95%).

[000906] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1.34 (t, 5 H) 1.46 - 1.66 (m, 1 H) 1.87 - 2.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.38 (m, 3 H) 3.12 - 3.40 (m, 8 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 3.52 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 1 H) 4.04 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 6.94 - 7.10 (m, 2 H) 7.21 (d, 4 H) 7.30 - 7.52 (m, 9 H) 7.58 - 7.73 (m, 1 H) 7.92 (d, 2 H) 8.04 - 8.16 (m, 1 H) 8.27 - 8.40 (m, 1 H).

[000907] РХМС: (ESI) m/z 1037 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 9

[000908] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфат, хлористоводнева сіль



[000909] Розчин ди-трет-бутил 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етил фосфату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 56, 140 мг, 0.13 ммоль) в

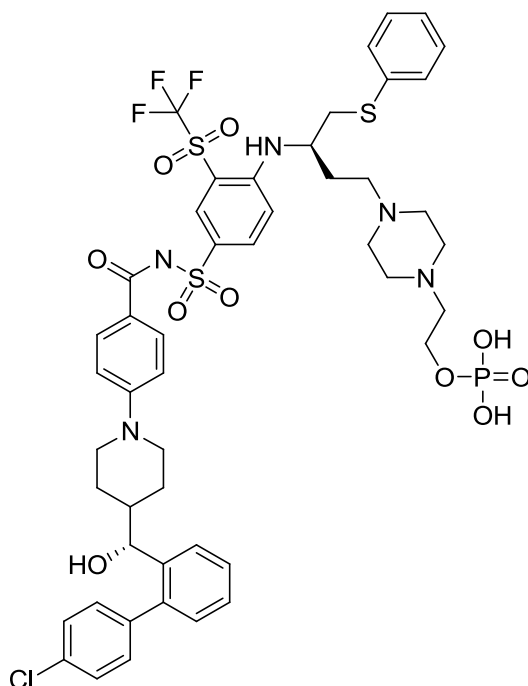
ДХМ (3 мл) обробляли розчином НСІ (4М в діоксані, 0.6 мл). Коли додавання було завершено, спостерігали білий осад. Суміш розбавляли за допомогою MeOH через годину, і леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням смолистого залишку. Речовину розчиняли в MeOH, і розбавляли ~20 мл ДХМ, що приводило до білого осаду. Суміш концентрували при

зниженому тиску з забезпеченням білої твердої речовини. Речовину розтирали в 10-15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, і сушили в високому вакуумі з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, вихід: 95%).

[000910] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1.07 - 1.39 (m, 4 H) 1.83 - 2.00 (m, 1 H) 2.08 - 2.38 (m, 3 H) 2.99 - 3.38 (m, 8 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 3.74 - 3.90 (m, 1 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 4.19 - 4.36 (m, 2 H) 4.45 - 4.58 (m, 1 H) 6.92 - 7.09 (m, 2 H) 7.10 - 7.52 (m, 13 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 7.77 - 7.94 (m, 2 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 8.28 - 8.41 (m, 1 H).

[000911] РХМС: (ESI) m/z 1023[M-H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 10  
[000912] 2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)піперазин-1-іл)етилдигідрофосфат



[000913] Ди-трет-бутил 2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамойл)-2-

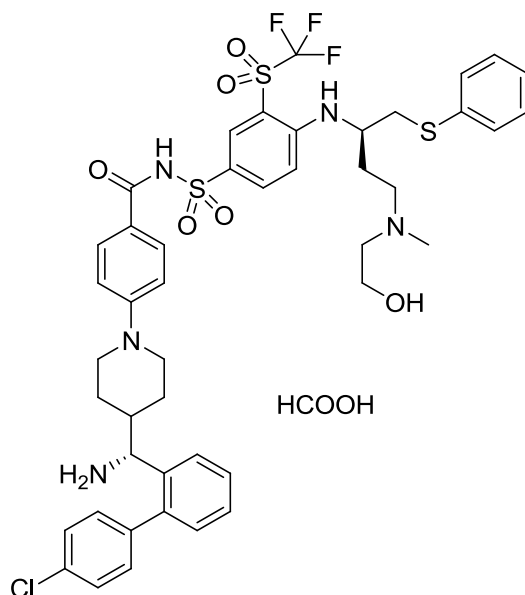
(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)піперазин-1-іл)етил фосфат (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 62,414 мг, 0.32 ммоль) розчиняли в ДХМ (0.5 мл) і обробляли розчином НСІ (4М в діоксані, 4.0 мл, 15.84 ммоль) при к.т. з забезпеченням помутнілого розчину. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням маслянистого залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 20→95% MeCN в 10 mM NH<sub>4</sub>OAc з 5% MeCN протягом 15 хв). Зібрані фракції концентрували і промивали водою і фільтрували для видалення NH<sub>4</sub>OAc і забезпечували зазначену в заголовку сполуку (120 мг, вихід: 35%).

[000914] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 8.28 (d, 1 H) 8.04 (dd, 1 H) 7.78 (d, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 7.34 - 7.47 (m, 5 H) 7.24 - 7.34 (m, 5 H) 7.16 - 7.23 (m, 2 H) 6.83 (d, 3 H) 4.44 (d, 1 H) 4.01 - 4.15 (m, 3 H) 3.83 (d, 1 H) 3.66 (d, 1 H) 3.08 - 3.26 (m, 7 H) 2.63 - 2.79 (m, 3 H) 2.41 - 2.63 (m, 5 H) 1.99 - 2.16 (m, 2 H) 1.69 - 1.85 (m, 2 H) 1.10 - 1.35 (m, 3 H) 0.98 (dd, 1 H).

[000915] РХМС: (ESI) m/z 1080 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 11

[000916] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксietил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000917]

Стадія

1:

4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-

диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 130, 0.12 г, 0.23 ммоль), DMAP (56 мг, 0.46 ммоль), і EDC (88 мг, 0.46 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (3.0 мл) і DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль) і розчин перемішували при к.т. протягом 15 хв. До розчину добавляли розчин (R)-4-(4-((2-(трет-

бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 28, 0.178 г, 0.23 ммоль) в ДХМ (1.5 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали бісульфатом натрію (1 н., водн.) і, далі, бікарбонатом натрію (насичений, водн.). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який сушили в вакуумі з забезпеченням

N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 11, СТАДІЯ 1, 0.26 г), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 11, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

[000918] Стадія 2: розчин TASF (0.40 мл, 0.40 ммоль, 1.0М в ДМФА) добавляли до розчину N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 11, СТАДІЯ 1, 0.26 г, 0.20 ммоль) в ДМФА (1.6 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску і сушили в вакуумі з одержанням 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 11, СТАДІЯ 2, 0.25 г), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 11, СТАДІЯ 3, без додаткового очищення.

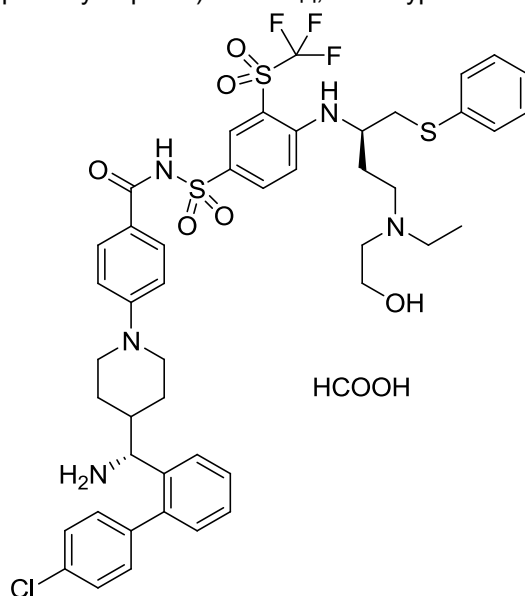
[000919] Стадія 3: розчин HCl (1.00 мл, 4.00 ммоль, 4.0М в діоксані) добавляли до розчину 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 11, СТАДІЯ 2, 0.21 г, 0.20 ммоль) в MeOH (1.0 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 30→50% H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.1 г, вихід: 51% для 3 стадій).

[000920] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.05 (d, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 3H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 4 H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.78 – 6.72 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 1H), 3.32–3.16 (m, 5H), 2.67 – 2.54 (m, 5H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 2H), 0.82 – 0.74 (m, 1H).

[000921] PXMC: (ESI) m/z 944 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 12

- [000922] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



HCOOH

- [000923] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 130, 0.12 г, 0.23 ммоль), DMAP (56 мг, 0.46 ммоль), і EDC (88 мг, 0.46 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (3.0 мл) і DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль), і розчин перемішували при к.т. протягом 15 хв. До розчину добавляли розчин (R)-4-(4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 25, 0.18 г, 0.23 ммоль) в ДХМ (1.5 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали бісульфатом натрію (1 н., водн.) і, далі, бікарбонатом натрію (насичений, водн.). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який сушили в вакуумі з забезпеченням N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 12, СТАДІЯ 1, 0.31 г), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 12, СТАДІЯ 2, без додаткового очищення.

- [000924] Стадія 2: розчин TASF (0.46 мл, 0.46 ммоль, 1 М в ДМФА) добавляли до розчину N-(4-((R)-4-((2-(трет-бутилдифенілсилілокси)етил)(етил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 12, СТАДІЯ 1, 0.30 г, 0.23 ммоль) в ДМФА (1.9 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску і сушили в вакуумі з одержанням 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 12, СТАДІЯ 2, 0.28 г), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 12, СТАДІЯ 3, без додаткового очищення.

- [000925] Стадія 3: розчин HCl (1.15 мл, 4.60 ммоль, 4 М в діоксані) добавляли до розчину 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 12, СТАДІЯ 2, 0.244 г, 0.23 ммоль) в MeOH (1.2 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 30→50% H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.12 г, вихід: 52% для 3 стадій).

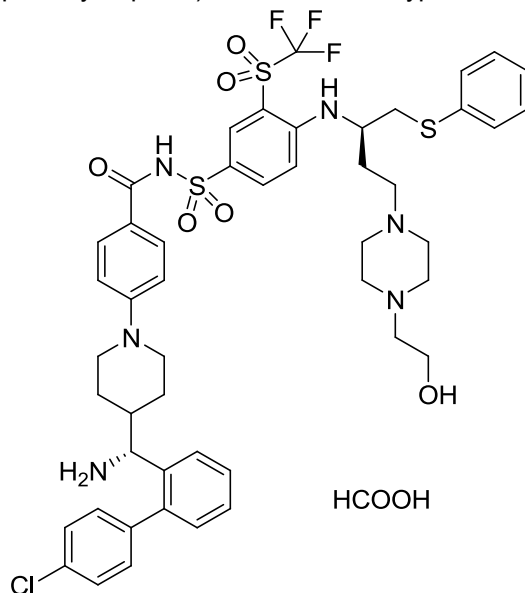
[000926] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.05 (d, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 3H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 4 H), 7.30 – 7.26 (m, 3H), 7.21 - 7.17 (m, 1

H), 6.82 (d, 1 H), 6.74 – 6.68 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 1H) 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.32– 3.19 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 7H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 2H), 0.93 (t, 3 H), 0.82 – 0.73 (m, 1H).

[000927] РХМС: (ESI) m/z 958 [M+H]<sup>+</sup>.

5 ПРИКЛАД 13

[000928] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



10 [000929] Стадія 1: 4-(4-((R)-4-(4-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 130, 0.150 г, 0.29 ммоль), DMAP (70 мг, 0.57 ммоль), і EDC (0.110 г, 0.57 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (4.0 мл) і DIPEA (0.10 мл, 0.57 ммоль), і розчин перемішували при к.т. протягом 15 хв. До розчину добавляли розчин (R)-4-(4-(4-(2-трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-

15 (трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 22, 0.24 г, 0.29 ммоль) в ДХМ (1.6 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали бісульфатом натрію (1 н., водн.) і, далі, бікарбонатом натрію (насичений, водн.). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який сушили в вакуумі з забезпеченням

20 N-(4-((R)-4-(4-(2-трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4-(4-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 13, СТАДІЯ 1, 0.40 г) який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 13, СТАДІЯ 2, без додаткового очищення.

[000930] Стадія 2: розчин TASF (0.58 мл, 0.58 ммоль, 1.0M в ДМФА) добавляли до розчину N-(4-((R)-4-(4-(2-трет-бутилдифенілсилілокси)етил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)-4-(4-((R)-4-(4-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)бензаміду (ПРИКЛАД 13, СТАДІЯ 2, 0.39 г, 0.29 ммоль) в ДМФА (2.3 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували при зниженому тиску, після фільтрування, і сушили в вакуумі з одержанням

30 4-(4-((R)-4-(4-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 13, СТАДІЯ 2, 0.41 г), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 13, СТАДІЯ 3 без додаткового очищення.

[000931] Стадія 3: розчин HCl (1.45 мл, 5.80 ммоль, 4.0M в діоксані) добавляли до розчину 4-(4-((R)-4-(4-хлорбіфеніл-2-іл))((S)-1,1-диметилетилсульфінамідометил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 13, СТАДІЯ 2, 0.4 г, 0.29 ммоль) в MeOH (1.5 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну

40

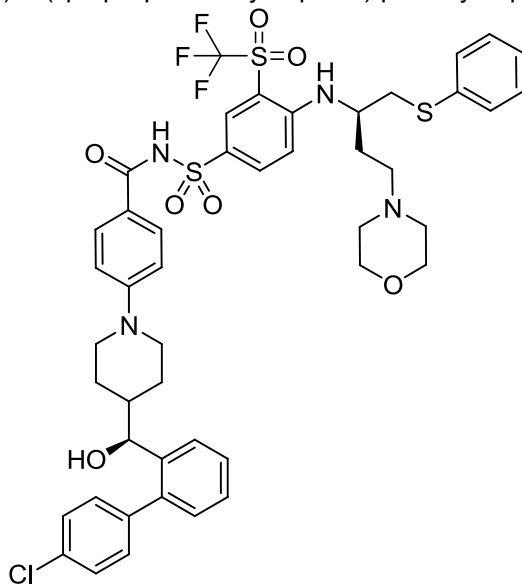
суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 30→45% H<sub>2</sub>O/MeCN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.16 г, вихід: 49% для 3 стадій).

5 [000932] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.05 (d, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.72 – 7.68 (m, 3H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 4 H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.18 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.67 (d, 1 H), 4.00 (m, 1H), 3.88 – 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.34– 3.21 (m, 4H), 2.69 – 2.54 (m, 7H), 2.47 – 2.44 (m, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 5H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.84 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 3H), 0.83 – 0.74 (m, 1H).

10 [000933] РХМС:(ESI) m/z 999 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 14

[000934] 4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



15 [000935] (S)-4-(4-((4'-Хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 70, 137.4 мг, 0.33 ммоль), (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл) бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 190.3 мг, 0.34 ммоль), DMAP (81.0 мг, 0.66 ммоль), і EDC (134.5 мг, 0.70 ммоль) поміщали в 50 мл колбу і продували азотом. Добавляли ДХМ (6.5 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (40 мл) і промивали за допомогою 1 н. водн. бісульфату натрію (35 мл) і, далі, насиченим водн. бікарбонатом натрію (40 мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елювання за допомогою 0→10 % MeOH в ДХМ). Чисті фракції об'єднували, упарювали в вакуумі, і сушили протягом ночі при 40 °C в вакуумній печі з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді по суті окремого ізомеру (129.3 мг, вихід: 41.5%).

20 [000936] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.74 - 0.90 (m, 1 H) 0.95 - 1.15 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 1.88 (m, 2 H) 2.60 - 2.71 (m, 1 H) 3.45 - 3.61 (m, 4 H) 3.66 (m, 1 H) 3.82 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 4.30 (dd, 1 H) 5.21 (d, 1 H) 6.79 (d, 2 H) 6.91 (m, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.23 - 7.38 (m, 7 H) 7.42 (t, 1 H) 7.48 (d, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 7.94 (dd, 1 H) 8.13 (d, 1 H).

30 [000937] РХМС:(ESI) m/z 957 [M+H]<sup>+</sup>.

[000938] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

35 Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20 °C

Довжина шляху: 10 см

Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

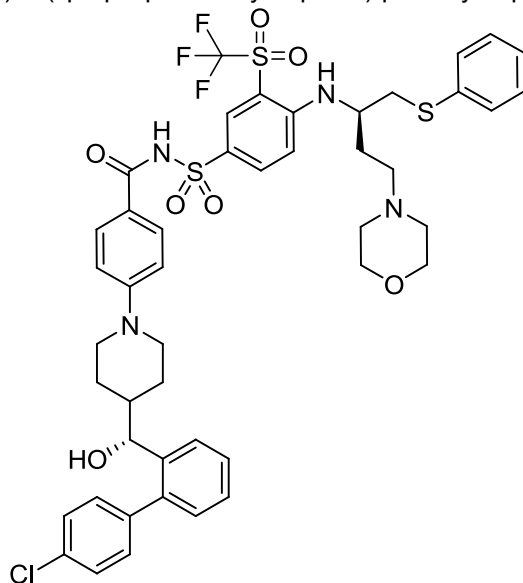
40 [α]<sub>D</sub> = -128

ПРИКЛАД 15

[000939] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-



1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



[000940] Зазначений в заголовку продукт (34.1 мг, вихід: 59 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРИКЛАДУ 16. 4-(4-((R)-4-морфоліно-1-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 76, 64.7 мг, 0.06 ммоль) використовували як вихідну речовину. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елюювання за допомогою 0→5% MeOH/ДХМ) з наступним додатковим очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елюювання за допомогою 0→100% ДХМ/ [10% 2M NH<sub>3</sub> в MeOH/90 % ДХМ]), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

[000941] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.76 - 1.17 (m, 4 H) 1.57 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.81 (m, 1 H) 1.84 - 2.02 (m, 2 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 5 H) 3.58 - 3.67 (m, 1 H) 3.74 - 3.83 (m, 1 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 4.27 - 4.33 (m, 1 H) 5.19 - 5.23 (m, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 6.80 - 6.88 (m, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.38 (m, 8 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.48 (d, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.89 - 7.95 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H).

[000942] РХМС: m/z 957 [M+H]<sup>+</sup>.

[000943] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20 °C

Довжина шляху: 10 см

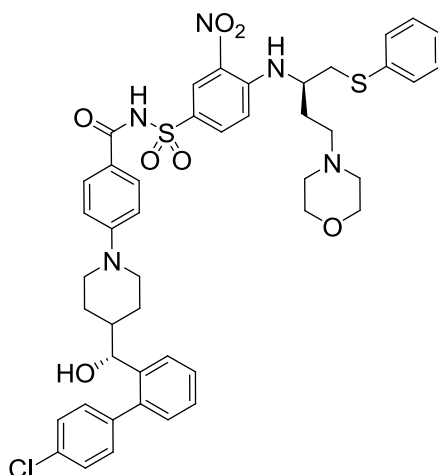
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

[α]<sub>D</sub> = -9

ПРИКЛАД 16

[000944] 4-(4-((R)-4-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід



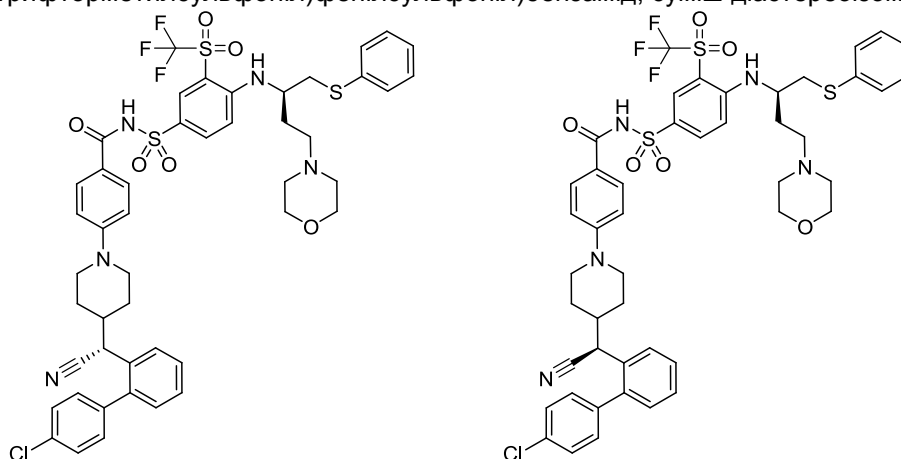
[000945] 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-нітрофенілсульфоніл)бензамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 75, 329.0 мг, 0.33 ммоль) поміщали в 100 мл колбу під азотом і обробляли TBAF (10.0 мл, 1.0 М в ТГФ, 10 ммоль). Одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 35 хвилин, після чого леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Концентрат розбавляли за допомогою ДХМ (100 мл) і промивали за допомогою 1 н. водн. NaHSO<sub>4</sub> (100 мл), і насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і упарювали в вакуумі. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→5% MeOH/ДХМ) з наступним додатковим очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 12 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→90% ДХМ/ [10% 2М NH<sub>3</sub> в MeOH/90 % ДХМ]) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (228 мг, вихід: 78%)

[000946] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 0.84 (br. s., 1 H) 1.01 (d, 2 H) 1.56 - 1.72 (m, 1 H) 1.88 (m, 2 H) 1.94 - 2.09 (m, 1 H) 3.36 (d, 2 H) 3.45 - 3.59 (m, 4 H) 3.64 (m, 1 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 4.07 - 4.21 (m, 1 H) 4.30 (dd, 1 H) 5.20 (d, 1 H) 6.78 (d, 2 H) 7.05 (d, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 4 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H) 7.38 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 (d, 1 H) 7.67 (d, Гц, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 8.38 (d, 1 H) 8.50 (d, 1 H).

[000947] РХМС: (ESI) m/z 870 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 17

[000948] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід і 4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, суміш діастереоізомерів



[000949] хлористоводневі солі (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти і (S)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 83, 67.8 мг, 0.15 ммоль), (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл) бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 81.4 мг, 0.15 ммоль), DMAP (38.1 мг, 0.31 ммоль), і EDC (59.0 мг, 0.31 ммоль) об'єднували і запакували в мікрохвильовій трубці. Трубку продували азотом, і добавляли ДХМ (3.0 мл) і DIPEA (0.05 мл, 0.29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів і потім

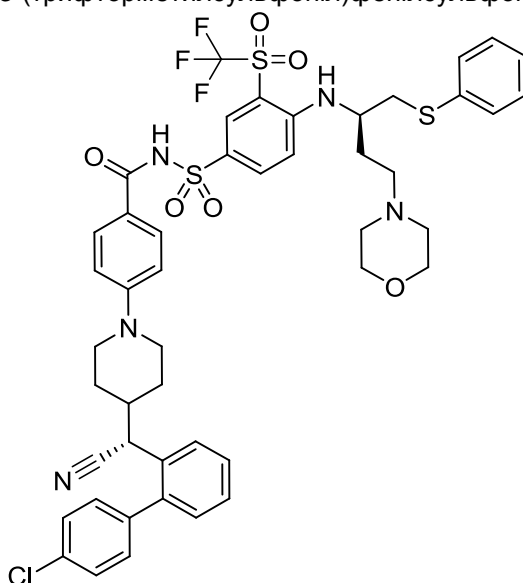
розбавляли водою (5 мл) і екстрагували за допомогою ДХМ (2×5 мл). Об'єднані екстракти сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елюювання спочатку за допомогою 0→10 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  і потім 0→100 %  $\text{EtOAc}/\text{гексани}$ ). Фракції, які відповідають продукту, збирали і упарювали досуха з одержанням смолистого залишку. Речовину розчиняли в дуже малій кількості ДХМ і добавляли діетиловий ефір, що приводило до осаду. Завись упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку продукту (60.4 мг, вихід: 44 %) у вигляді суміші діастереоізомерів.

[000950]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DICHLORMETHAN-}d_2$ )  $\delta$  м.д. 1.05 (qd, 1 H), 1.30 - 1.45 (m, 2 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H), 1.95 - 2.12 (m, 2 H), 2.19 - 2.45 (m, 6 H), 2.62 (td, 1 H), 2.75 (td, 1 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.53 - 3.65 (m, 4 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, 1 H), 3.83 - 3.91 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 6.78 (d, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 6 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.40 - 7.51 (m, 4 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 8.03 (dd, 1 H), 8.33 (d, 1 H).

[000951] РХМС: (ESI)  $m/z$  966  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 18

[000952] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



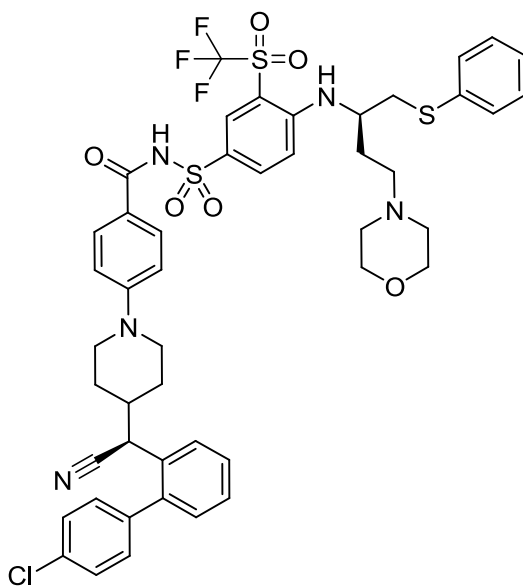
[000953] Зазначений в заголовку продукт (19.8 мг, вихід: 20 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРИКЛАДУ 14. (R)-4-(4-((4'-Хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту, гідрохлоридну сіль (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 84, 44.9 мг, 0.1 ммоль) і (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл) бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 54.4 мг, 0.1 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елюювання за допомогою 0→5%  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ) з наступним додатковим очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елюювання спочатку за допомогою 0→100%  $\text{EtOAc}/\text{гексани}$  і потім 0→5 %  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ ), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

[000954]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DICHLORMETHAN-}d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.98 - 1.11 (m, 1 H), 1.29 - 1.45 (m, 3 H), 1.61 (br. s., 1 H), 1.81 - 2.05 (m, 3 H), 2.21 - 2.37 (m, 1 H), 2.49 - 2.87 (m, 6 H), 3.14 (d, 2 H), 3.66 - 3.98 (m, 7 H), 4.07 (br. s., 1 H), 6.73 - 6.84 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 6 H), 7.35 - 7.51 (m, 6 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 8.06 (dd, 1 H), 8.36 (d, 1 H).

[000955] РХМС: (ESI)  $m/z$  966  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 19

[000956] 4-(4-((S)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



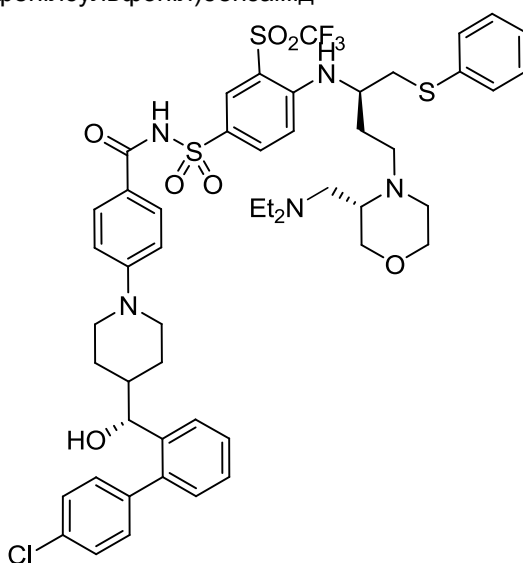
[000957] Зазначений в заголовку продукт (10.7 мг, вихід: 11 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРИКЛАДУ 14. (S)-4-(4-((4'-Хлорбіфеніл-2-іл)(ціано)метил)піперидин-1-іл)бензойну кислоту, НСІ сіль (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 85, 49.5 мг, 0.11 ммоль) і (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 58.6 мг, 0.11 ммоль) використовували як вихідні речовини. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елювання за допомогою 0→5% MeOH/ДХМ) з наступним додатковим очищенням за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 4 г колонка з силікагелем, елювання спочатку за допомогою 0→100% EtOAc/гексани і потім 0→3.5 % MeOH/ДХМ), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

[000958] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 1.04 (qd, 1 H), 1.30 - 1.45 (m, 3 H), 1.61 - 1.72 (m, 1 H), 1.82 - 1.94 (m, 1 H), 2.21 - 2.47 (m, 6 H), 2.63 (td, 1 H), 2.76 (td, 1 H), 3.11 (d, 2 H), 3.53 - 3.66 (m, 4 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.78 (d, 1 H), 3.84 - 3.92 (m, 1 H), 3.94 - 4.05 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.78 (d, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 6 H), 7.34 - 7.52 (m, 6 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 8.03 (dd, 1 H), 8.34 (d, 1 H).

[000959] РХМС: (ESI) m/z 966 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 20

[000960] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



[000961] Розчин 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду, (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 89, 100

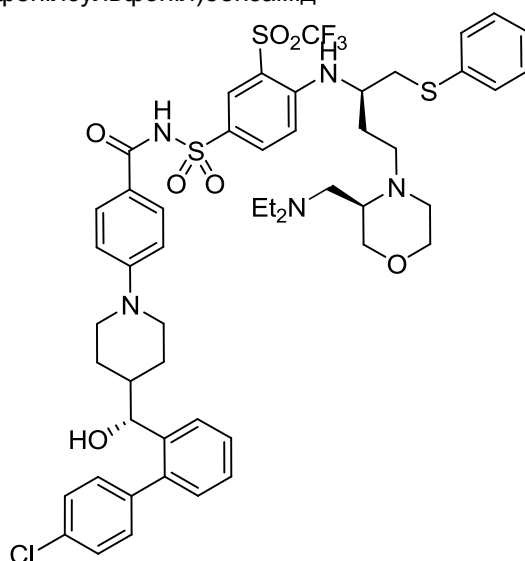
мг, 0.09 ммоль) і TBAF (3.5 мл 3.46 ммоль, 1 М в ТГФ) перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник вилучали при зниженому тиску і залишок вносили в ДХМ (50 мл). Органічний шар промивали послідовно 50 мл води (50 мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100% ДХМ/[10% 2 н. аміак в МеОН в ДХМ] протягом 19 хвилин і потім елювання за допомогою 0→20% МеОН/ДХМ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (43.0 мг, вихід: 48 %).

[000962]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.68 - 1.28 (m, 11 H) 1.43 - 1.77 (m, 2 H) 1.79 - 2.04 (m, 2 H) 2.04 - 2.74 (m, 13 H) 2.86 - 3.07 (m, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 1 H) 3.35 - 3.89 (m, 6 H) 4.39 (d, 1 H) 6.60 (d, 4 H) 7.03 - 7.39 (m, 12 H) 7.50 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.86 - 8.03 (m, 1 H) 8.16 (br. s., 1 H).

[000963] РХМС: (ESI) m/z 1042 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 21

4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід



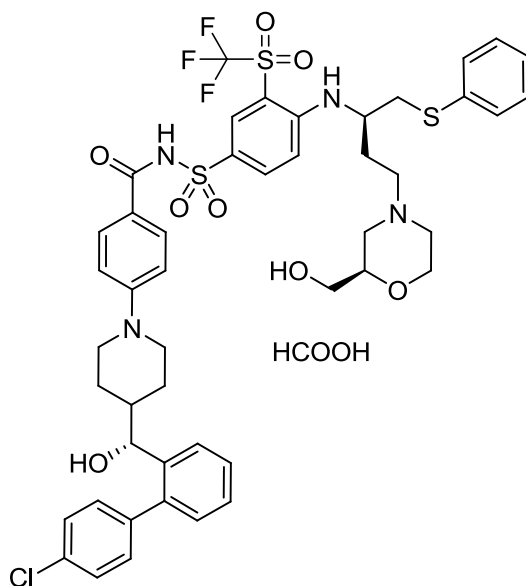
[000965] Зазначений в заголовку продукт (50 мг, вихід: 55 %) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРИКЛАДУ 16. 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 93, 100 мг, 0.09 ммоль) використовували як вихідну речовину. Одержуваний продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100% ДХМ/[10% 2 н. аміак в МеОН в ДХМ] протягом 19 хвилин і потім елювання за допомогою 0→20% МеОН/ДХМ), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

[000966]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН- $d_2$ )  $\delta$  м.д. 0.85 - 1.30 (m, 10 H) 1.46 - 1.76 (m, 2 H) 1.78 - 2.02 (m, 2 H) 2.07 - 2.78 (m, 14 H) 2.86 - 3.11 (m, 2 H) 3.28 - 3.57 (m, 5 H) 3.68 (d, 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 4.38 (d, 1 H) 6.35 - 6.77 (m, 4 H) 6.97 - 7.40 (m, 12 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.91 (d, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H).

[000967] РХМС: (ESI) m/z 1042 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 22

4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-2-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000969] Розчин TBAF (115 мкл, 0.11 ммоль, 1М в ТГФ) добавляли по каплям до розчину 4-(4-((R)-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 100, 77 мг, 0.06 ммоль) в ТГФ (420 мкл), і суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім добавляли HCl (4 М в діоксані, 39.9 мкл, 1.15 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і органічну фазу промивали за допомогою H<sub>2</sub>O (2x), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Концентрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 15→70% H<sub>2</sub>O/MeCN з 1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (31.0 мг, вихід: 52 %).

[000970] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.88 - 1.09 (m, 2 H) 1.10 - 1.35 (m, 3 H) 1.73 - 1.87 (m, 2 H) 1.91 - 2.20 (m, 5 H) 2.43 - 2.64 (m, 3 H) 2.68 - 2.85 (m, 3 H) 3.24 (dd, 2 H) 3.44 - 3.65 (m, 5 H) 3.70 (d, 1 H) 3.88 (d, 2 H) 4.06 (br. s., 1 H) 4.44 (d, 1 H) 6.81 - 6.90 (m, 3 H) 7.14 - 7.28 (m, 4 H) 7.28 - 7.48 (m, 9 H) 7.62 (d, 1 H) 7.73 (d, 2 H) 8.03 (d, 1 H) 8.29 (s, 1 H).

[000971] РХМС: (ESI) m/z 987.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[000972] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° С

Довжина шляху: 10 см

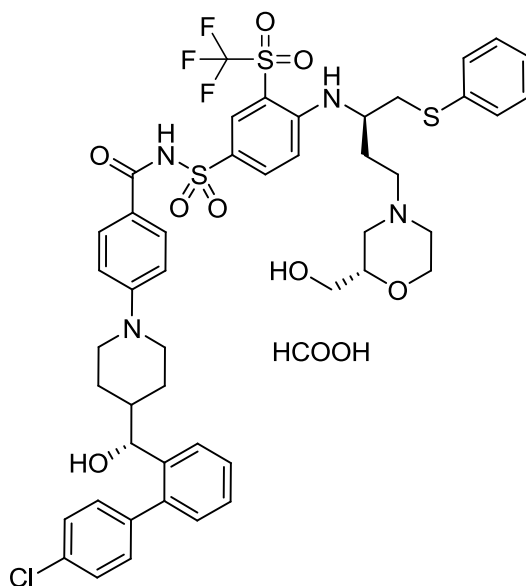
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: Метанол

[α]<sub>D</sub> = +4

ПРИКЛАД 23

[000973] 4-(4-((R)-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-2-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000974] Зазначений в заголовку продукт (37 мг, вихід: 62%) одержували, використовуючи методику, подібну описаній для синтезу ПРИКЛАДУ 22. 4-(4-((R)-4-((S)-2-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 101, 77 мг, 0.06 ммоль) використовували як вихідну речовину. Одержуваний продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (Gilson, елювання за допомогою 15→70% H<sub>2</sub>O/MeCN з 1% мурашиної кислоти протягом 14 хвилин), з забезпеченням зазначеного в заголовку продукту.

[000975] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.87 - 1.05 (m, 1 H) 1.08 - 1.33 (m, 2 H) 1.81 (dd, 2 H) 1.90 - 2.16 (m, 3 H) 2.16 - 2.28 (m, 1 H) 2.42 - 2.66 (m, 4 H) 2.69 - 2.81 (m, 1 H) 2.93 (d, 1 H) 3.14 - 3.29 (m, 2 H) 3.47 - 3.65 (m, 4 H) 3.71 (d, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 2 H) 4.08 (dd, 1 H) 4.44 (d, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 3 H) 7.14 - 7.28 (m, 4 H) 7.29 - 7.47 (m, 8 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.72 (d, 2 H) 8.02 (dd, 1 H) 8.29 (d, 1 H).

[000976] PXMC: (ESI) m/z 987 [M+H]<sup>+</sup>.

[000977] Оптичне обертання:

Концентрація: 0.1 г/дл

Лампа: Натрій

Довжина хвилі: 589 нм

Температура: 20° C

Довжина шляху: 10 см

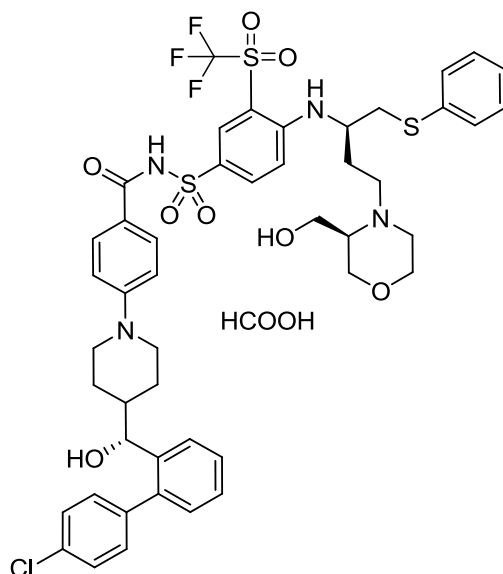
Об'єм кювети: 1 мл

Розчинник: Метанол

$$[\alpha] = +10$$

### ПРИКЛАД 24

[000978] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



[000979] Стадія 1: До розчину (R)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 13, 183 мг, 0.34 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли послідовно DMAP (125 мг, 1.02 ммоль),

4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід

(ПРОМІЖНА СПОЛУКА 105, 280 мг, 0.34 ммоль) і EDC (131 мг, 0.68 ммоль). Одержуваний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, 27 г силікагелева колонка, елюювання за допомогою 0→20 % EtOAc/гексани) з одержанням 4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 24, СТАДІЯ 1, 153 мг), який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 24, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

[000980] Стадія 2: До розчину 4-((R)-4-((S)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРИКЛАД 24, СТАДІЯ 1, 135 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли TBAF (0.54 мл, 0.54 ммоль, 1М в ТГФ). Суміш, яку одержували, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, після чого добавляли HCl (2 мл, 4 н. в діоксані), і перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елюювання 10→70% MeCN з 0.1% мурашиної кислоти/вода), з одержанням зазначеного в заголовку продукту (92 мг, вихід: 27%).

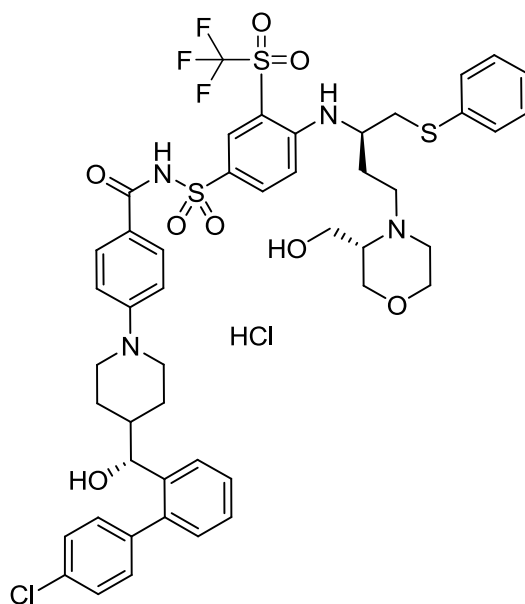
[000981]  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 300 МГц) 8.18 (s, 1H) 8.01 (d, 1H) 7.68 (d, 2 H) 7.58 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.27-7.37 (m, 5H) 7.20-7.26 (m, 2H) 7.12-7.18 (m, 2H) 6.99 (d, 1H) 6.84 (d, 2H) 4.30 (d, 1H) 4.12-4.23 (m, 2H) 3.80-4.06 (m, 9H) 3.62-3.75 (m, 2H) 3.55-3.61 (m, 1H) 3.44-3.64 (m, 2H) 3.25-3.42 (m, 2H) 1.83-1.93 (m, 1H) 1.64-1.74 (m, 1H) 0.99-1.36 (m, 3H) 0.83-0.92 (m, 2H).

[000982] РХМС: (ESI)  $m/z$  987  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 25

[000983] 4-(4-((R)-4-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, хлористоводнева сіль





[000984] До розчину 4-(4-((R)-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((трет-бутилдифенілсилілокси)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 110, 134 мг, 0.10 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли TBAF (0.2 мл, 0.2 ммоль, 1М в ТГФ). Суміш, яку одержували, нагрівали при 60 °С протягом 2 годин. Леткі речовини упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елюювання 5→70% MeCN з 0.1% ТФУ/вода) з одержанням трифторацетатної солі 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((S)-3-

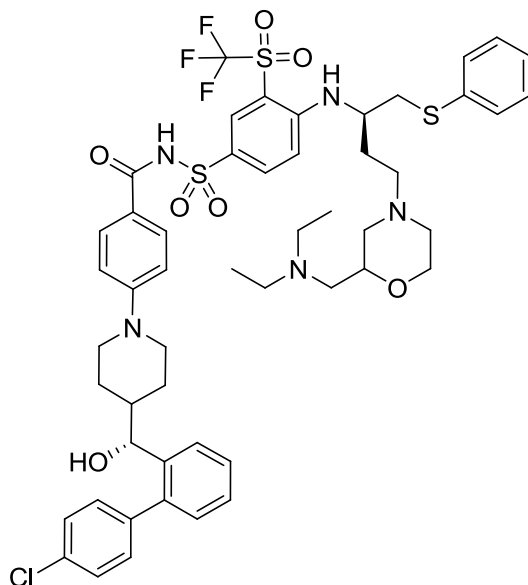
4-((1-((4-хлорофеніл)-2-((гідроксиметил)піперидин-1-іл)-N-(1-((N-4-((S)-S-  
(гідроксиметил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду. Трифторацетатну сіль розчиняли в  
діоксані і обробляли за допомогою HCl в діоксані (4н. в діоксані), і одержуваний розчин  
перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Упарювання летких речовин при  
зниженому тиску давало зазначений в заголовку продукт (72 мг, вихід: 70 %).

[000985] <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300МГц) 8.17 (d, 1H) 8.01 (d, 1H) 7.68 (d, 2 H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1 H) 7.28-7.37 (m, 5 H) 7.19-7.26 (m, 2 H) 7.13-7.18 (m, 2H) 6.98 (d, 1H) 6.84 (d, 2 H) 4.30 (d, 1 H) 4.09-4.22(m, 2 H) 3.52-4.08(m, 12 H) 3.07-3.44 (m, 4 H) 1.81-1.93 (m, 1H) 1.64-1.74 (m, 1H) 0.98-1.36 (m, 3H) 0.79-0.92 (m, 2H).

[000986] PXMC: m/z 987 [M+H]<sup>+</sup>.

### ПРИКЛАД 26

[000987] 4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, один діастереоізомер



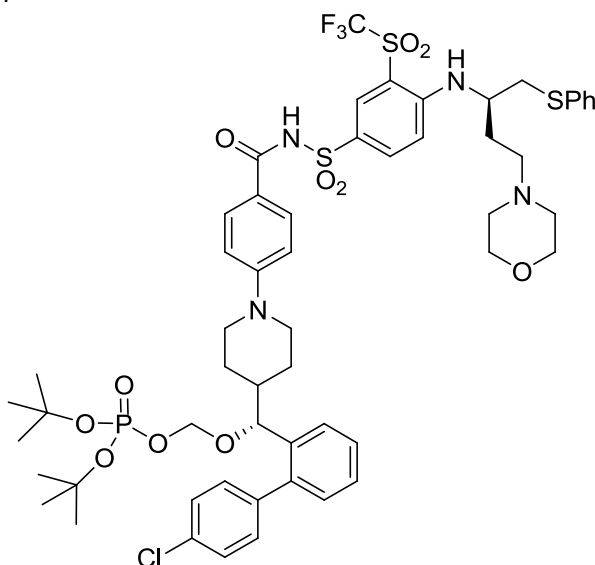
[000988] До розчину 4-(4-((R)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((2R)-4-(2-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду, один діастереоізомер (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 117, 199 мг, 0.17 ммоль) в діоксані (2.027 мл) по краплях добавляли HCl (4М в діоксані, 0.430 мл, 1.72 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою Et<sub>3</sub>N (2 мл), розбавляли ДХМ і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→100 % ДХМ - 10% MeOH/0.1% NH<sub>3</sub> в ДХМ) з одержанням зазначеного в заголовку продукту у вигляді по суті окремого діастереоізомеру (0.06 г, 30 %).

[000989] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 8.06 (d, 1 H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 12 H), 6.82 – 6.76 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 4.49 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 1 H), 3.17 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.83 (d, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.20 – 2.01 (m, 3H), 1.86 – 1.69 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 4H), 1.12 (t, 6H).

[000990] РХМС: (ESI) m/z 1042 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 27

[000991] Ди-трет-бутил ((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)-феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилфосфат



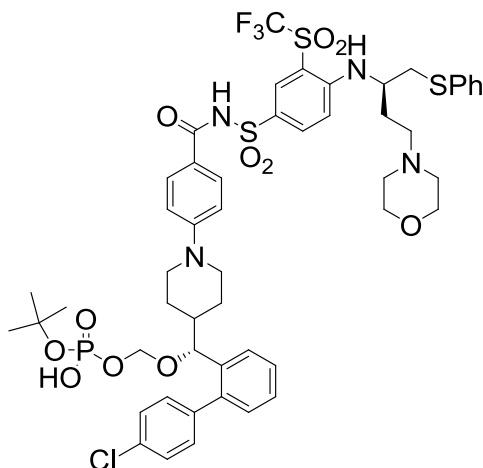
[000992] До розчину (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ди-трет-бутоксифосфонооксиметокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 118, 73 мг, 0.11 ммоль), EDC (43 мг, 0.23 ммоль), і DMAP (28 мг, 0.23 ммоль) в 3 мл ДХМ

добавляли (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 69 мг, 0.12 ммоль). Суміші дозволяли перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) і промивали соляним розчином (5 мл). Зібраний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували в вакуумі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→10% MeOH/EtOAc протягом 14 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (58 мг, вихід: 43%).

[000993] РХМС: m/z 1179 [M + H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 28

[000994] трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)-феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилгідрофосфат



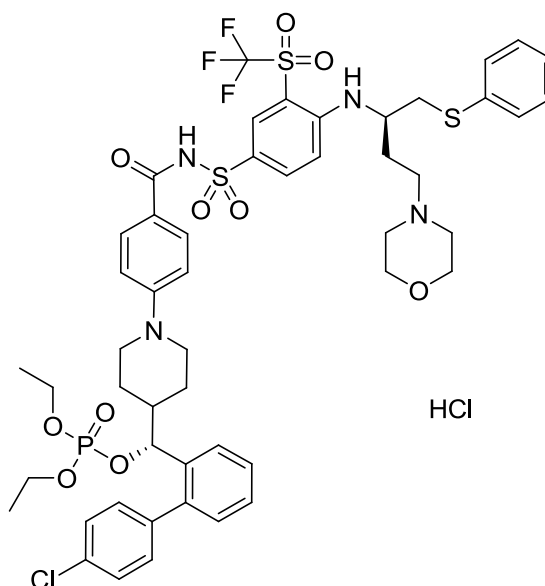
[000995] Нітролотриметанол (5.27 мг, 0.05 ммоль) добавляли до розчину ди-трет-бутил ((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилфосфату (ПРИКЛАД 27, 58.0 мг, 0.05 ммоль) в ацетоні (1.8 мл) і 0.6 мл pH7.2 буферу (Gibco, фізіологічний розчин, забуферений фосфатом Дульбекко 1X). Одержувану реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом 16 годин. Упарювання летких речовин при зниженому тиску давало залишок, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 30→50% H<sub>2</sub>O з 10 mM NH<sub>4</sub>OAc/MeCN протягом 5 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (0.017 г, вихід: 19%).

[000996] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.97 - 1.08 (m, 3 H) 1.14 - 1.21 (m, 3 H) 1.34 (s, 12 H) 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.73 - 1.90 (m, 2 H) 1.95 - 2.15 (m, 1 H) 2.42 - 2.72 (m, 9 H) 3.57 - 3.66 (m, 5 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 3.90 - 4.01 (m, 1 H) 4.93 - 5.03 (m, 1 H) 6.66 - 6.75 (m, 2 H) 6.76 - 6.83 (m, 1 H) 7.00 - 7.16 (m, 3 H) 7.18 - 7.35 (m, 9 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.85 - 7.97 (m, 1 H) 8.11 - 8.24 (m, 1 H).

[000997] РХМС: (ESI) m/z 1124 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 29

[000998] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил діетилфосфат, хлористоводнева сіль



[000999] Суміш (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(діетоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 120, 371 мг, 0.66 ммоль), (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 368 мг, 0.66 ммоль), EDC (255 мг, 1.33 ммоль), TEA (0.185 мл, 1.33 ммоль), і ДХЕ (5 мл) перемішували при к.т. протягом 2 годин. Суміш розбавляли за допомогою ДХМ (15 мл) і адсорбували силікагелем. Очищення за допомогою колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→10 % MeOH/ДХМ протягом 19 хвилин з наступним елюванням 0→10% 2М NH<sub>3</sub>/MeOH/ ДХМ протягом 24 хвилин) давало залишок, який додатково очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ відповідно до нижчезазначених умов:

Колонка: Atlantis T3, OBD

Колонка розміри: 30×100 мм, 5мк

Рухома фаза А вода з 0.1% ТФО, рН 2

Рухома фаза В 100% Ацетонітрил

Швидкість потоку (мл/хв): 60 мл/хв

Гradient: Від А→В (60 - 80% за 10 хвилин)

Бажані фракції концентрували при зниженому тиску. Концентрат розчиняли в ДХМ (5 мл) і обробляли за допомогою 4 н. НСІ в діоксані (0.5 мл). Упарювання летких речовин забезпечувало зазначену в заголовку сполуку (60 мг, вихід: 8 %).

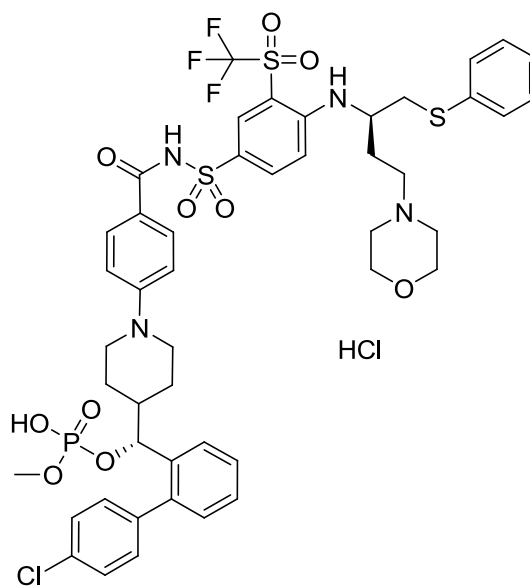
[0001000] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) δ м.д. 0.60 - 0.85 (m, 2 H) 0.90 - 1.14 (m, 9 H) 1.32 - 1.44 (m, 1 H) 1.59 (br. s., 1 H) 1.70 - 2.46 (m, 4 H) 2.65 - 3.20 (m, 7 H) 3.21 - 3.48 (m, 4 H) 3.50 - 3.73 (m, 1 H) 3.75 - 4.33 (m, 8 H) 6.81 - 7.02 (m, 1 H) 7.04 - 7.67 (m, 15 H) 7.90 (br. s., 3 H) 8.28 (br. s., 1 H).

[0001001] <sup>31</sup>P ЯМР (121 МГц, ДИХЛОРЕТАН-d<sub>2</sub>) □ м.д. -2.73 (s, 1 P).

[0001002] РХМС: (ESI) m/z 1092 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 30

[0001003] (R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метилметилгідрофосфат, хлористоводнева сіль



[0001004] Суміш (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметоксифосфорилокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 122, 57.4 мг, 0.11 ммоль), (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 60 мг, 0.11 ммоль), EDC (41.6 мг, 0.22 ммоль), TEA (0.03 мл, 0.22 ммоль), і ДХЕ (2 мл) перемішували при к.т. протягом 4 днів. Леткі речовини вилучали при зниженому тиску і концентрат очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ відповідно до наступних умов:

Колонка: Xbridge Sunfire

Колонка розміри: 19×100 мм, 5мк

Рухома фаза А: вода з 0.1% ТФО, pH 2

Рухома фаза В: 100% Ацетонітрил

Швидкість потоку (мл/хв): 20 мл/хв

Градiєнт: А→В (Від 40 до 60% за 10 хвилин)

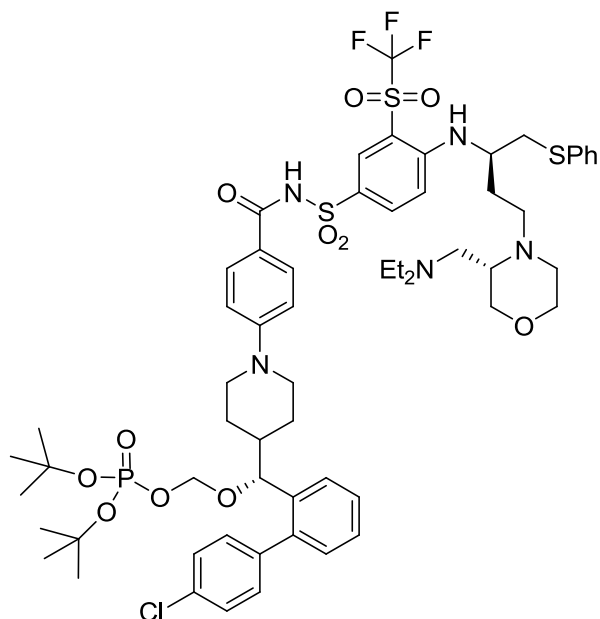
Бажані фракції об'єднували і леткі речовини вилучали при зниженому тиску. Залишок, що залишився, обробляли HCl в діоксані (4 н., 0.5 мл), розбавляли за допомогою MeOH, і леткі речовини згодом вилучали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (34.0 мг, вихід: 30 %).

[0001005]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. 1.37 (br. s., 2 H) 1.66 (br. s, 1 H) 1.86 - 2.40 (m, 4 H) 1.86 - 2.40 (m, 4 H) 3.04 (br. s, 5 H) 3.30 - 3.82 (m, 12 H) 3.87 - 4.25 (m, 3 H) 5.22 (br. s., 1 H) 6.99 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.22 (m, 4 H) 7.23 - 7.71 (m, 11 H) 7.85 (br. s., 2 H) 8.02 (br. s., 1 H) 8.26 (s, 1 H).  $^{31}\text{P}$  ЯМР (121 МГц, МЕТАНОЛ- $\text{d}_4$ )  $\delta$  м.д. -0.37 (s, 1 P)

[0001006] РХМС: m/z 1052  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ПРИКЛАД 31

[0001007] Ди-трет-бутил ((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метокси)метилфосфат

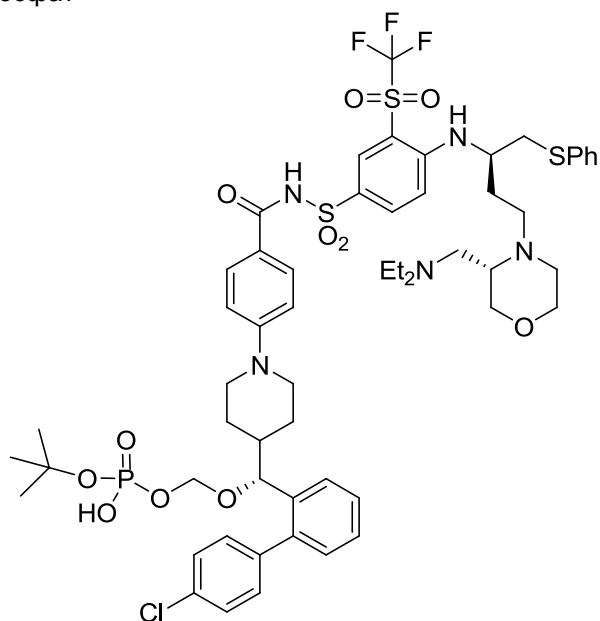


[0001008] До розчину (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(ди-трет-  
 5 бутоксифосфонооксиметокси)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти (ПРОМІЖНА СПОЛУКА  
 118, 55.5 мг, 0.09 ммоль), EDC (33 мг, 0.17 ммоль), і DMAP (21 мг, 0.17 ммоль) в ДХМ (3 мл)  
 добавляли 4-((R)-4-((S)-3-((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
 (трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 88, 55 мг, 0.09 ммоль).  
 Суміш, яку одержували, перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну  
 суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл) і промивали соляним розчином (5 мл). Зібраний  
 10 органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували в вакуумі. Залишок очищали за допомогою  
 колонкової хроматографії (ISCO, елювання за допомогою 0→10% MeOH/EtOAc протягом 14  
 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (30 мг, 27%).

[0001009] РХМС: (ESI) m/z 1263 [M - H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 32

[0001010] трет-бутил ((R)-4-(4-((R)-4-((S)-3-  
 15 ((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
 (трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-  
 іл)метокси)метилгідрофосфат



[0001011] Притримувалися методики, що подібна описаній для ПРИКЛАДУ 28,  
 20 використовуючи ди-трет-бутил (R)-4-(4-((R)-4-((S)-3-  
 ((діетиламіно)метил)морфоліно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-  
 (трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамоїл)феніл)піперидин-4-

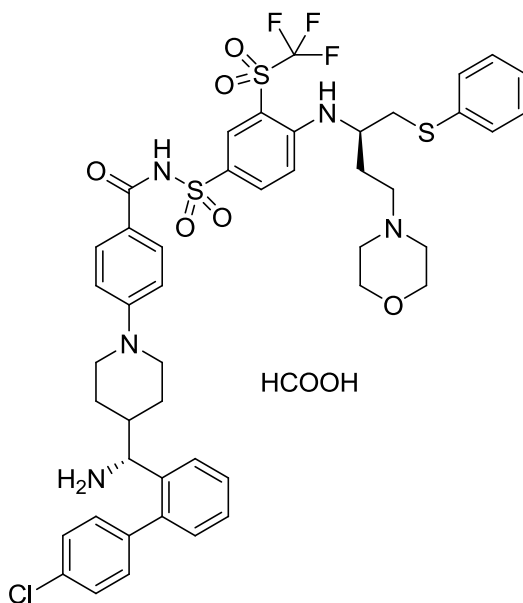
іл)метокси)метилфосфат (ПРИКЛАД 31, 110 мг, 0.09 ммоль) як вихідну речовину, з наступним очищенням за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 15→50% H<sub>2</sub>O з 10 mM NH<sub>4</sub>OAc/MeCN протягом 4 хвилин) з одержанням зазначеного в заголовку продукту (0.027 г, вихід: 27%).

5 [0001012] <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 0.80 - 0.92 (m, 6 H) 0.95 - 1.06 (m, 5 H) 1.25 (s, 9 H) 1.52 - 1.87 (m, 4 H) 1.98 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 - 2.34 (m, 1 H) 2.41 - 2.83 (m, 12 H) 2.85 - 2.99 (m, 2 H) 3.24 - 3.38 (m, 2 H) 3.50 - 3.65 (m, 2 H) 3.68 - 3.79 (m, 2 H) 3.85 - 4.00 (m, 1 H) 4.90 - 5.04 (m, 2 H) 6.57 - 6.75 (m, 3 H) 6.99 - 7.48 (m, 14 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 7.86 - 7.99 (m, 1 H) 8.13 - 8.25 (m, 1 H).

10 [0001013] РХМС: (ESI) m/z 1208 [M-H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 33

[0001014] 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, сіль мурашиної кислоти



15

[0001015] Розчин HCl (0.80 мл, 3.21 ммоль, 4 M в діоксані) добавляли до розчину 4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 131, 0.17 г, 0.16 ммоль) в MeOH (1.5 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 20→50% H<sub>2</sub>O/ACN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням зазначеної в заголовку сполуки (0.10 г, вихід: 60%).

20

[0001016] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.05 (d, 1 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.70 - 7.67 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 8 H), 7.22 - 7.18 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.73 (d, 2 H), 6.68 (d, 1 H), 4.00 (m, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 6H), 3.33 - 3.20 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 4H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2 H), 1.84 - 1.81 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.17 - 1.08 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 1H).

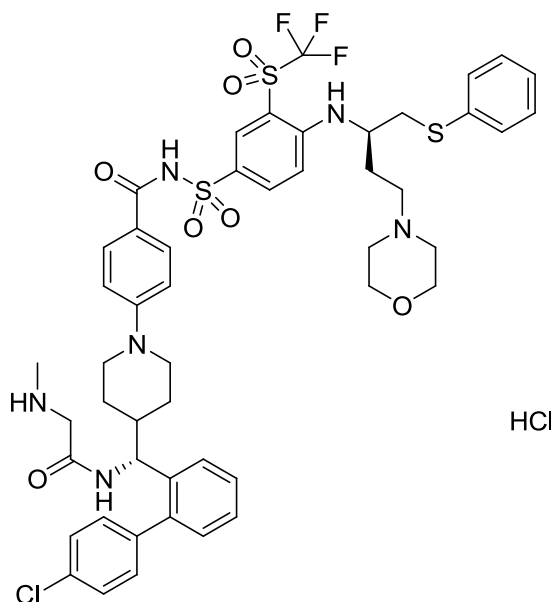
25

[0001017] РХМС: (ESI) m/z 956 [M+H]<sup>+</sup>.

30

ПРИКЛАД 34

[0001018] 4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(2-(метиламіно)ацетамід)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, хлористоводнева сіль



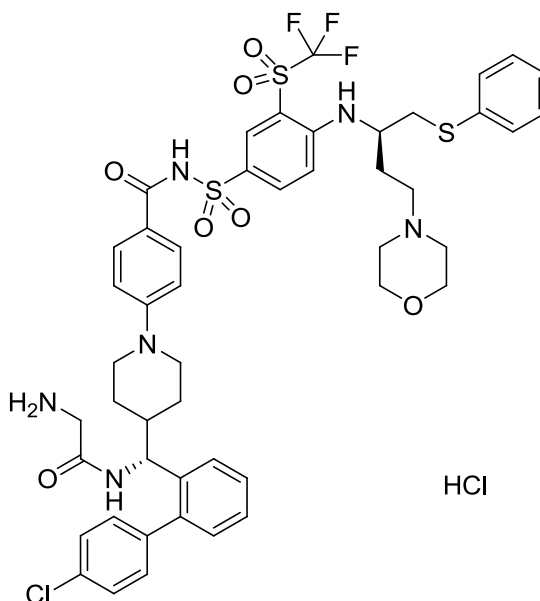
[0001019] Розчин HCl (0.42 мл, 1.67 ммоль, 4 М в діоксані) добавляли до розчину трет-бутил 2-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамойл)феніл)піперидин-4-іл)метиламіно)-2-оксоетил(метил)карбамату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 132, 94 мг, 0.08 ммоль) в MeOH (1.3 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 20→50% H<sub>2</sub>O/ACN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з одержанням твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в MeOH і суміш обробляли розчином HCl (2 н.) в діетиловому ефірі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску забезпечувало зазначену в заголовку сполуку (56 мг, вихід: 61%).

[0001020] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.18 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 3 H), 7.25 - 7.21 (m, 3 H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, 1 H), 6.85 – 6.83 (m, 2H), 4.79 – 4.75 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.95 – 3.65 (m, 6H), 3.41 – 3.32 (m, 4H), 3.17 – 2.90 (m, 5H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 4 H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.12 – 1.00 (m, 2H), 0.74 – 0.71 (m, 1H).

[0001021] РХМС: (ESI) m/z 1027 [M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 35

[0001022] 4-(4-((R)-(2-аміноацетамідо)(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід хлористоводнева сіль





[0001023] Стадія 1: DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль) добавляли до розчину 4-(4-((R)-аміно(4'-хлорбіфеніл-2-іл)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензаміду, сіль мурашиної кислоти (ПРИКЛАД 33, 0.11 г, 0.11 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)оцтової кислоти (20 мг, 0.11 ммоль) і НАТУ (52 мг, 0.14 ммоль) в ДМФА (2.2 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли ДХМ і промивали за допомогою H<sub>2</sub>O, 1 н. водн. NaHSO<sub>4</sub> і насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і фільтрат концентрували при зниженому тиску з забезпеченням трет-бутил

2-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамойл)феніл)піперидин-4-іл)метиламіно)-2-оксоетилкарбамату (ПРИКЛАД 35, СТАДІЯ 1, 0.13 г) який використовували для одержання ПРИКЛАДУ 35, СТАДІЯ 2, без додаткового очищення.

[0001024] РХМС: (ESI) m/z 1113[M+H]<sup>+</sup>.

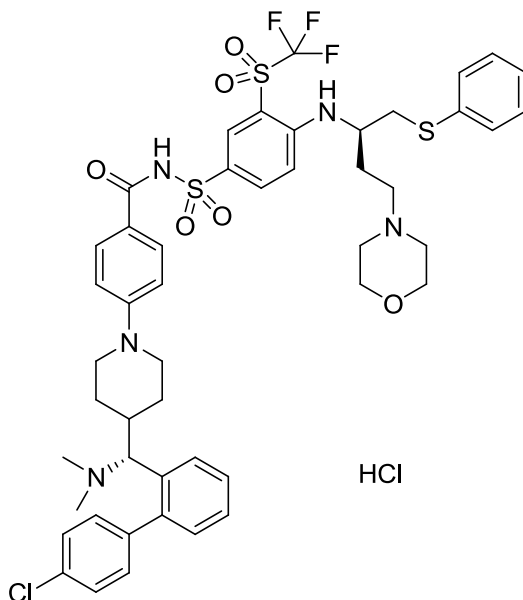
[0001025] Стадія 2: розчин HCl (0.6 мл, 2.20 ммоль, 4.0М в діоксані) добавляли до розчину трет-бутил 2-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(1-(4-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфонілкарбамойл)феніл)піперидин-4-іл)метиламіно)-2-оксоетилкарбамату (ПРИКЛАД 35, СТАДІЯ 1, 0.123 г, 0.11 ммоль) в MeOH (1.7 мл), і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з забезпеченням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 20→50% H<sub>2</sub>O/ACN з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в MeOH і суміш обробляли за допомогою 2 н. HCl в діетиловому ефірі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску забезпечувало зазначену в заголовку сполуку (64 мг, вихід: 54% для 2 стадій).

[0001026] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8.18 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 3 H), 7.25 – 7.21 (m, 3 H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, 1 H), 6.85 – 6.83 (m, 2H), 4.79 – 4.75 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 6H), 3.70 – 3.56 (m, 4H), 3.19 – 3.17 (m, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 4H), 2.73 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.54 (m, 1 H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.75 – 1.73 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 2H), 0.74 – 0.71 (m, 1H).

[0001027] РХМС: (ESI) m/z 1013[M+H]<sup>+</sup>.

ПРИКЛАД 36

[0001028] 4-(4-((R)-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід, хлористоводнева сіль



[0001029] Стадія 1: До розчину (R)-етил 4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)бензоату (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 133, 0.11 г, 0.23 ммоль) в ТГФ (1.4 мл) добавляли MeOH (0.5 мл) і розчин LiOH (28 мг, 1.15 ммоль) в воді (0.5 мл), і реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували при зниженому тиску, і залишок сушили в вакуумній печі протягом ночі з забезпеченням (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)бензоату, літєвої солі (ПРИКЛАД 36 СТАДІЯ 1, 0.12 г), яку використовували для одержання ПРИКЛАДУ 36, СТАДІЯ 2 без додаткового очищення.

[0001030] PXMC: (ESI)  $m/z$  449  $[M+H]^+$ .

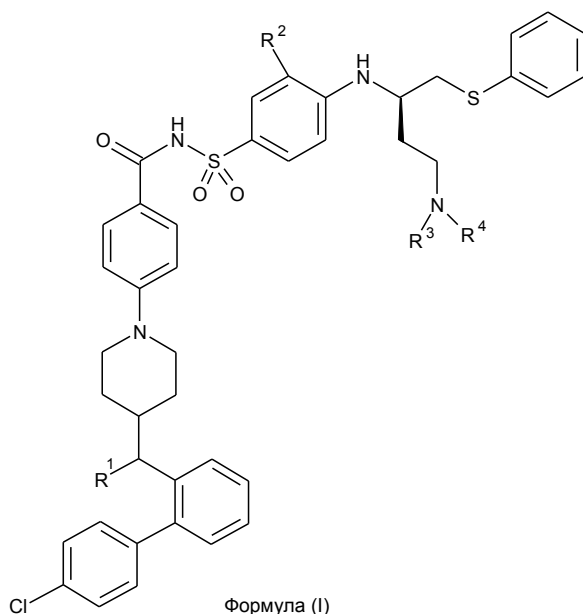
[0001031] Стадія 2: (R)-4-(4-((4'-хлорбіфеніл-2-іл)(диметиламіно)метил)піперидин-1-іл)бензоат, літєва сіль (ПРИКЛАД 36, СТАДІЯ 1, 0.105 г, 0.23 ммоль), DMAP (56 мг, 0.46 ммоль), і EDC (0.176 г, 0.92 ммоль) поміщали в 40 мл склянку і продували азотом. Добавляли ДХМ (4.5 мл) і DIPEA (0.08 мл, 0.46 ммоль), і розчин перемішували при к.т. протягом 15 хвилин. До розчину добавляли (R)-4-(4-морфоліно-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)бензолсульфонамід (ПРОМІЖНА СПОЛУКА 69, 0.127 г, 0.23 ммоль) і реакційну суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ і промивали за допомогою 1 н. бісульфату натрію (водн.) й, далі насиченим водн. бікарбонатом натрію. Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували, і упарювали при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка Gilson, елювання за допомогою 30→50%  $H_2O/ACN$  з 0.1% мурашиної кислоти протягом 10 хвилин) з забезпеченням твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в MeOH і суміш обробляли за допомогою 2 н. HCl в діетиловому ефірі. Упарювання летких речовин при зниженому тиску забезпечувало зазначену в заголовку сполуку (85 мг, вихід: 35% для 2 стадій).

[0001032]  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м.д. 8.18 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.89 – 7.87 (m, 2H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 4H), 7.31 – 7.29 (m, 5H), 7.25 – 7.22 (m, 3 H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 6.98 (d, 1 H), 6.92 – 6.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 5H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 4H), 3.19 – 3.16 (m, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 4H), 2.80 – 2.72 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.57 (m, 3 H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 1H), 1.57 – 1.54 (m, 1H), 1.25 – 1.17 (m, 1H), 1.02 – 0.94 (m, 1H).

[0001033] PXMC: (ESI)  $m/z$  984  $[M+H]^+$ .

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

$R^1$  вибирають із -CN,  $-OR^{1a}$  та  $-N(R^{1a})_2$ ;

$R^{1a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H,  $C_{1-4}$ алкілу,  $-C(O)CH_2NH_2$ ,  $-C(O)CH_2NHCH_3$ , й, коли  $R^1$  означає  $-OR^{1a}$ , то  $R^{1a}$  додатково вибирають із  $-P(=O)(OH)(OCH_3)$ ,  $-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ ,  $-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$  та  $-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

$R^2$  вибирають із  $-N(O)_2$  і  $-S(O)_2CF_3$ ;

$R^3$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу, де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

або  $R^3$  і  $R^4$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, де

і) згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце необов'язково заміщене на вуглеці одним або декількома  $R^{40}$ ; та

ii) якщо згадане 5- або 6-членне гетероциклічне кільце містить азот, то азот необов'язково заміщений за допомогою  $R^{40*}$  з утворенням третинного аміну;  
 $R^{40*}$  вибирають із  $C_{1-4}$ алкілу і  $-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$ , де згаданий  $C_{1-4}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^a$ ;

5  $R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$ ,  $-N(R^{40a})_2$ ,  $-CH_2OR^{5a}$ ,  $-CH_2N(R^{5a})_2$ ,  $-OP(=O)(OH)_2$  та  $-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$ ;

$R^{5a}$  у кожному випадку вибирають із H і  $C_{1-3}$ алкілу;

$R^{40a}$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу; та

$R^a$  вибирають із галогену,  $-OR^m$  та  $-N(R^m)_2$ ; та

10  $R^m$  у кожному випадку незалежно вибирають із H і  $C_{1-4}$ алкілу.

2. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де  $R^1$  означає  $-OH$ ;

$R^2$  означає  $-S(O)_2CF_3$ ;

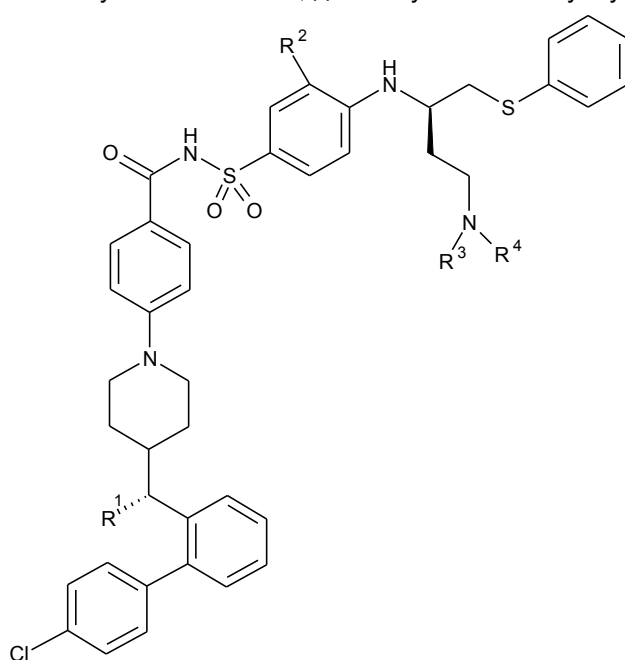
$R^3$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

$R^4$  означає  $C_{1-2}$ алкіл, де згаданий  $C_{1-2}$ алкіл необов'язково заміщений одним або декількома  $R^{40}$ ;

15  $R^{40}$  у кожному випадку вибирають із  $-OR^{40a}$  і  $-OP(=O)(OH)_2$ ; та

$R^{40a}$  означає H.

3. Сполука за п. 1 або 2, де сполука має наступну стереохімію:



4. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука являє собою 4-((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід.

5. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука являє собою 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(метил)аміно)етилдигідрофосфат.

6. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука являє собою 4-((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-(етил(2-гідроксіетил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід.

7. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 3, де сполука являє собою 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)бензоїл)сульфамоїл)-2-(трифторметилсульфоніл)феніламіно)-4-(фенілтіо)бутил)(етил)аміно)етилдигідрофосфат.

8. Сполука формули (I) за п. 3, де сполука являє собою 4-(4-((R)-4-(4'-хлорбіфеніл-2-іл)(гідрокси)метил)піперидин-1-іл)-N-(4-((R)-4-((2-гідроксіетил)(метил)аміно)-1-(фенілтіо)бутан-2-іламіно)-3-(трифторметилсульфоніл)фенілсульфоніл)бензамід.

9. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8 для застосування як лікарського засобу.

10. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8 для застосування для вироблення антипроліферативної і/або проапоптотичної дії у теплокровної тварини.
11. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8 для застосування для лікування раку у теплокровної тварини, такої як людина.
12. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8 для застосування для лікування дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL).
13. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-8 для застосування для лікування недрібноклітинного раку легені (NSCLC).
14. Сполука формули (I) за п. 11 для застосування для лікування раку сечового міхура, раку молочної залози, раку ободової кишки, раку яєчників, AML, дифузійної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), CLL; дрібноклітинного раку легені (SCLC), недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включаючи неплоскоклітинний і плоскоклітинний підтипи, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, неходжкінських лімфом, фолікулярної лімфоми (FL), лімфоми із клітин мантиї (MCL), лімфоми із клітин зони мантиї (MZL), волосатоклітинного лейкозу (HCL) та вузлової Т-клітинної лімфоми (PTCL) у теплокровної тварини.
15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким із пп. 1-8 та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

---

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