



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106223**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 207/09 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 211/74 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)
C07D 277/04 (2006.01)
C07D 279/12 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 295/26 (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

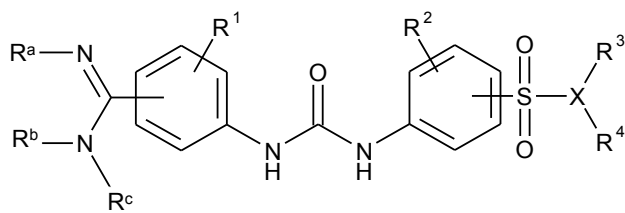
| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: а 2011 10365 | (72) Винахідник(и): Пегораро Стефано (IT/DE) |
| (22) Дата подання заявки: 29.01.2010 | (73) Власник(и): 4СК ДІСКАВЕРІ ГМБХ, Am Klopferspitz 19a, D-82152 Planegg- Martinsried, Germany (DE) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.08.2014 | (74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/148,617 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 02/070467, A1, 12.09.2002 LEBAN ET AL.: "Sulfonyl-phenyl-ureido benamidines: a novel structural class of potent antimalarial agents" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 1979-1982, XP002573864 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 30.01.2009 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2011, Бюл.№ 22 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.08.2014, Бюл.№ 15 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2010/000546, 29.01.2010 | |

(54) СУЛЬФАМОІЛФЕНІЛУРЕЇДОБЕНЗАМІДИНОВІ ПОХІДНІ ЯК АНТИМАЛЯРІЙНІ АГЕНТИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових сульфамойлфенілууреїдосполук, які мають формулу (I)

UA 106223 C2



, формула (I)

або їх фізіологічно прийнятної солі або похідного, які придатні для лікування інфекцій, що викликаються найпростішими, та, зокрема, неускладненої або тяжкої малярії, яка викликається плазмодієм.

Даний винахід стосується сполук, які придатні для лікування інфекцій, що викликаються найпростішими, та, зокрема, неускладненої або тяжкої малярії, яка викликається плазмодієм.

Малярія являє собою небезпечне для життя паразитичне захворювання, яке передається від особи до особи шляхом укусу самки малярійного комара (Tuteja R.; Malaria - an overview. FEBS J., 274 (2007), 4670-4679). Захворювання є загальнонаціональною проблемою в більше ніж 90 країнах та понад 2 білйонів людей знаходяться в групі ризику, більшість із них живе в тропічній Африці. Групи з високим ризиком включають дітей, вагітних жінок, заробітчан і туристів або бізнесменів, які потрапляють в ендемічні зони (Snow R.W., та ін.; The global distribution of clinical episodes of Plasmodium falciparum malaria. Nature 434 (2005), 214–217). В даний час зареєстровано відновлення активності цього серйозного захворювання. Воно зумовлено такими факторами, як резистентність паразитів до лікарських препаратів, підвищеною резистентністю до москітів, демографічними змінами або змінами навколишнього середовища, які викликаються діяльністю людей.

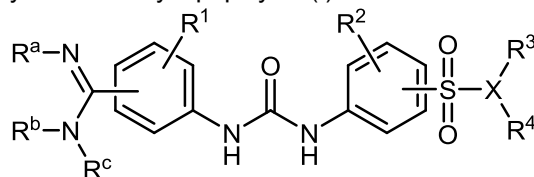
Загальноновизнано, що найбільш важливим фактором для повторної активації малярії на африканському континенті на півдні від Сахари та Південно-Східній Азії є розвиток резистентності Plasmodium falciparum до застосовуваних дешевих та ефективних лікарських засобів, а саме хлорохіну та сульфадоксину/піриметаміну. Також спостерігали летальні штами Plasmodium falciparum, резистентні до амодіахіну, мефлохіну, та хініну (Hyde J.E.; Drug-resistant malaria - an insight. FEBS J., 274 (2007), 4688-4698). На даний час, рекомендованим новим лікуванням при малярії в цій частині земної кулі є так звана АСТ (комбінована терапія на основі артемізиніну), яка поєднує швидкий ефект артемізинінової сполуки з лікарським засобом із більш довгим періодом напіввиведення, вибраним із набору відомих лікарських засобів. Наприклад, Coartem[®] поєднує атеметер та люмефантрин, тоді як Coarsucam[®] поєднує артесунат та амодіахін; інші лікарські засоби цього типу випускаються в даний момент або знаходяться на пізніх стадіях клінічної розробки (Wells T.N.C., та ін.; New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. Nature Reviews Drug Discovery, 8 (2009), 879-891). Всесвітня Організація Охорони здоров'я (ВООЗ) останнім часом визнала АСТ як "стандартну політику" для всіх малярійних інфекцій на тих територіях, де Plasmodium falciparum є переважними інфікуючими видами. Значне застосування АСТ та зареєстровані позитивні результати посилили сподівання на досягнення, впродовж наступних років, цілі контролю поширення малярії.

В 2007 році Фонд Bill та Melinda Gates закликав до поновлення глобальних спроб для малярії у всьому світі (Mills A., та ін.; Malaria eradication: the economic, financial and institutional challenge. Malaria Journal, 7(Suppl 1):S11 (2008)). Ініціативи щодо знищення малярії головним чином залежать від ефективності цих АСТ терапій. На жаль, останнім часом накопичуються тривожні дані про те, що резистентність до артемізиніну виникла на кордоні між Таїландом та Камбоджею (Dondrop A.M., та ін.; Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. New England Journal of Medicine, 361 (2009) 455-467). Прикордонна територія між Таїландом та Камбоджею історично є джерелом глобального поширення резистентності до протималярійних лікарських засобів. Резистентність до хлорохіну та сульфадоксину-піриметаміну у Plasmodium falciparum має походження з цієї території, поширюється в Азію та Африку, та викликає мільйони смертей.

Безсумнівно, для вирішення проблеми контролю та знищення малярії, повинен продовжуватися пошук протималярійних лікарських засобів для розробки нових медикаментів для лікування малярії, головним чином націленої на безстатеві стадії паразитів в крові. Переважно, ці нові лікарські засоби повинні мати тип дії, який відрізняється від всіх відомих та використовуваних лікарських засобів для запобігання феномену резистентності та створення можливості комбінованих терапій.

Нами біли відкриті сполуки діарил-сечовини, які проявляють антипаразитні властивості (Leban J., та ін.; Sulfonyl-phenyl-ureido benzamidines: a novel structural class of potent antimalarial agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14 (2004), 1979-1982.; Aschenbrenner A., та ін.; Derivatives of diphenylurea, diphenyloxalic acid diamide and diphenylsulfuric acid diamide and their use as medicaments. Міжнародна заявка РСТ (2002) WO 02/070467). Деякі з цих сполук здатні знищувати резистентний до хлорохіну штам Plasmodium falciparum, культивований in vitro. На жаль, у цих сполук відсутня здатність повністю очищувати паразитів з циркулюючої крові інфікованих тваринних моделей і це зумовлено поганими фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями. Несподівано, нами був виявлений новий клас сполук з покращеними властивостями абсорбції, розподілу, метаболізму, та екскреції ("ADME"), а також з поліпшеними фізико-хімічними характеристиками, які при цьому проявляються високу антипаразитну та антималярійну активність, найбільш ймовірно, з новим механізмом дії.

Даний винахід стосується сполук формули (I):



формула (I)

або їх фізіологічно прийнятної солі або похідного, де

5 R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксиалкіл, $-OCOR'$, $-C(O)R'$, $-CONHR'$ або $-CO_2R'$;

R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, галоалкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, гетероцикліл або $-CO_2R'$;

Або

10 R^b утворює разом із R^c 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, вибране із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=O$; цю гетероциклічну групу переважно вибирають із групи, яка включає піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тiazолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл

R' незалежно являє собою водень, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-NR''-CO$ -галоалкіл, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -галоалкіл, $-NR''-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -алкіл, $-NR''-CO$ -алкіл, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, $-OH$, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;

R'' незалежно являє собою водень, $-(CH_2)_mR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-CR'O$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'-CO$ -галоалкіл, $-NO_2$, $-NR'-SO_2$ -галоалкіл, $-NR'-SO_2$ -алкіл, $-NR'-SO_2$ -арил, $-NR'-SO_2$ -гетероарил, $-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -гетероарил, $-NR'-CO$ -алкіл, $-NR'-CO$ -арил, $-NR'-CO$ -гетероарил, $-NR'-CO-N(R')_2$, $-CN$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксиалкіл, гідроксил, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=O$; де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

30 R^1 та R^2 незалежно являють собою водень, $-(CH_2)_mR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-CR'O$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'-CO$ -галоалкіл, $-NO_2$, $-NR'-SO_2$ -галоалкіл, $-NR'-SO_2$ -алкіл, $-NR'-SO_2$ -арил, $-NR'-SO_2$ -гетероарил, $-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -гетероарил, $-NR'-CO$ -алкіл, $-NR'-CO$ -арил, $-NR'-CO$ -гетероарил, $-NR'-CO-N(R')_2$, $-CN$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12;

де, якщо

X являє собою CR^5 , то

40 R^3 утворює разом із R^4 ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R^5 відсутній;

R^5 являє собою H, OH, галоген, C_1 - C_4 -алкіл;

або де, якщо

45 X являє собою N, то

R^3 являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксиалкіл, або $-CO_2R'$;

R^4 являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'' , як визначено в даній заявці;

або де, якщо

X являє собою N, то

або R^3 утворює разом із R^4 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу,

арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) або її фізіологічно прийнятної солі або похідного, де

5 Ra являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, або -CO₂R';

R¹ та R² являють собою водень;

R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, гетероциклоалкіл або -CO₂R';

10 або R^b утворює разом із R^c 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'';

R' незалежно являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл або ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил та гетероарил;

15 R'' незалежно являє собою водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, -NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу =O; де R' групи

20 мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12;

де, якщо

X являє собою CR⁵, то

25 R³ утворює разом із R⁴ ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'', та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R⁵ відсутній;

або де, якщо

X являє собою N, то

30 R³ незалежно являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, або -CO₂R';

R⁴ незалежно являє собою гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'', як визначено в даній заявці;

35 R⁵ являє собою H, OH, галоген, C1-4 алкіл;

Або R³ утворює разом із R⁴ 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'', як визначено в даній заявці;

40 Переважно, R³ = H, R⁴ = алкіларил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c 6-ти членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

Більш переважно R³ = H, R⁴ = бензил, заміщений аміносультфонілом, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c піперазиніл, заміщений н-бутилом.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі або сольовату,

45 де

R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, -OCOR', -C(O)R', -CONHR' або -CO₂R';

50 R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, галоалкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, гетероцикліл або -CO₂R';

R' незалежно являє собою водень, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR''-SO₂-галоалкіл, -NR''-SO₂-алкіл, -SO₂-алкіл, -NR''-CO-алкіл, -CN, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, -OH, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;

55 R'' незалежно являє собою водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, -NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксіалкі, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил,

арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу =O; де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

R¹ та R² незалежно являють собою водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12;

де, якщо

X являє собою CR⁵, то

R³ утворює разом із R⁴ ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'', та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R⁵ відсутній;

R⁵ являє собою H, OH, галоген, C₁-C₄-алкіл;

або де, якщо

X являє собою N, то

R³ являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, або -CO₂R';

R⁴ являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'', як визначено в даній заявці;

або де, якщо

X являє собою N, то

або R³ утворює разом із R⁴ 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, -OCOR', -C(O)R', -CONHR' або -CO₂R';

R^b утворює разом із R^c 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, вибране із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'', де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу =O; цю гетероциклічну групу переважно вибирають із групи, яка включає піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тiazолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл

R' незалежно являє собою водень, -CO₂R'', -CONHR'', -CR''O, -SO₂N(R'')₂, -SO₂NHR'', -NR''-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR''-SO₂-галоалкіл, -NR''-SO₂-алкіл, -SO₂-алкіл, -NR''-CO-алкіл, -CN, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, -OH, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;

R'' незалежно водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, -NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксіалкі, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу =O; де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

R¹ та R² незалежно являють собою водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

т являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12;

де, якщо

X являє собою CR^5 , то

5 R^3 утворює разом із R^4 ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R^5 відсутній;

R^5 являє собою H, OH, галоген, C_1 - C_4 -алкіл;

або де, якщо

X являє собою N, то

10 R^3 являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, або $-CO_2R'$;

R^4 являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'' , як визначено в даній заявці;

15 або де, якщо

X являє собою N, то

R^3 утворює разом із R^4 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''

20 В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R^a являє собою водень або алкіл;

25 R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, або $-CO_2R'$;

R' незалежно являє собою водень, $-CO_2R''$, $-SO_2N(R'')$, $-SO_2NHR''$, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл або гетероарил;

30 R'' незалежно являє собою водень, $-SO_2N(R'')$, $-NO_2$, алкіл, аміно, алкіламіно, алкоксіалкіл, гідроксил, гідроксіалкіл, галоген, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

R^1 та R^2 незалежно являють собою водень, алкіл, аміно, гідроксил, галоген, або галоалкіл, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

35 де, якщо

X являє собою CR^5 , то

R^3 утворює разом із R^4 ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R^5 відсутній;

40 R^5 являє собою H, OH, галоген, C_1 - C_4 -алкіл;

або де, якщо

X являє собою N, то

R^3 являє собою водень або алкіл;

R^4 являє собою водень, аміно, алкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил

45 або де, якщо

X являє собою N, то

R^3 утворює разом із R^4 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' .

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

55 R^a являє собою водень або алкіл;

R^b утворює разом із R^c 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, вибране із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=O$; цю гетероциклічну групу переважно вибирають із групи, яка включає піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл,

60

тіазолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл

R' незалежно являє собою водень, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}''$, $-\text{CN}$, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероцикліл або гетероарил;

5 R'' незалежно являє собою водень, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NO}_2$, алкіл, аміно, алкіламіно, алкоксіалкі, гідроксил, гідроксіалкіл, галоген, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

R¹ та R² незалежно являють собою водень, алкіл, аміно, гідроксил, галоген, або галоалкіл, де R' групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від

10 одної;

де, якщо

X являє собою CR⁵, то

R³ утворює разом із R⁴ ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3

15 замісники R'', та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R⁵ відсутній;

R⁵ являє собою H, OH, галоген, C₁-C₄-алкіл;

або де, якщо

X являє собою N, то

R³ являє собою водень або алкіл;

20 R⁴ являє собою водень, аміно, алкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил

або де, якщо

X являє собою N, то

R³ утворює разом із R⁴ 3-х, 4-х, 5-ти, 6-ти або 7-ми членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3

25 замісники R''.

Переважно, R³ = H, R⁴ = алкіларил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c 6-ти членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

30 Переважно, R³ = H, R⁴ = алкіларил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

Більш переважно R³ = H, R⁴ = бензил, заміщений аміносульфонілом, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c піперазиніл, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

35 В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід стосується сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі або сольвату,

де

R³ = H, R⁴ = арил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c 6-ти членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

40 Переважно, R³ = H, R⁴ = арил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

45 Більш переважно R³ = H, R⁴ = феніл, заміщений аміносульфонілом, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c піперазиніл, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R''.

Іншим варіантом здійснення винаходу є фармацевтична композиція, яка включає сполуку відповідно до формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Іншим варіантом здійснення винаходу є спосіб лікування або запобігання або ослаблення захворювання або стану у суб'єкта, який включає введення сполуки відповідно до формули (I)..

50 В переважному варіанті здійснення захворювання або стан являє собою малярію.

В більш переважному варіанті здійснення захворювання або стан являє собою малярію, яка викликана штамом *Plasmodium falciparum*.

Арильна група являє собою ароматичну групу, яка має від п'яти до п'ятнадцяти атомів вуглецю, яка може бути заміщена одним або декількома замісниками R', та може біти сконденсована з іншим ароматичним кільцем; арильна група переважно являє собою фенільну групу, -o-C₆H₄-R', -m-C₆H₄-R', -p-C₆H₄-R', 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценіл або 2-антраценіл;

Гетероарильна група являє собою 5-ти або 6-ти членну гетероциклічну групу, яка містить принаймні один гетероатом, такий як O, S або N, де гетероатом N необов'язково заміщений R', та/або гетероатом S необов'язково зв'язаний із =O або (=O)₂. Ця гетероциклічна група може

60

бути сконденсована з іншим ароматичним кільцем. Наприклад, ця група може бути вибрана із тіадіазольної, тіазол-2-ільної, тіазол-4-ільної, тіазол-5-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-4-ільної, ізотіазол-5-ільної, оксазол-2-ільної, оксазол-4-ільної, оксазол-5-ільної, ізооксазол-3-ільної, ізооксазол-4-ільної, ізооксазол-5-ільної, 1,2,4-оксадіазол-3-ільної, 1,2,4-оксадіазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-3-ільної, бензооксазол-2-ільної, бензооксазол-4-ільної, бензооксазол-5-ільної, бензоізооксазол-3-ільної, бензоізооксазол-4-ільної, бензоізооксазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-4-ільної, 1,2,4-тіадіазол-3-ільної, 1,2,4-тіадіазол-5-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-4-ільної, ізотіазол-5-ільної, бензоізотіазол-3-ільної, бензоізотіазол-4-ільної, бензоізотіазол-5-ільної, 1,2,5-тіадіазол-3-ільної, 1-імідазолільної, 2-імідазолільної, 1,2,5-тіадіазол-4-ільної, 4-імідазолільної, бензоімідазол-4-ільної, 1-піролільної, 2-піролільної, 3-піролільної, 2-фуранільної, 3-фуранільної, 2-тієнільної, 3-тієнільної, 2-піридинільної, 3-піридинільної, 4-піридинільної, 2-піранільної, 3-піранільної, 4-піранільної, 2-піримідинільної, 4-піримідинільної, 5-піримідинільної, пірид-2-ільної, пірид-3-ільної, пірид-4-ільної, пірид-5-ільної, пірид-6-ільної, 3-піридазинільної, 4-піридазинільної, 2-піразинільної, 1-піразолільної, 3-піразолільної, 4-піразолільної, 1,2,3-тріазол-4-ільної, 1,2,3-тріазол-5-ільної, 1,2,4-тріазол-3-ільної, 1,2,4-тріазол-5-ільної, 1H-тетразол-2-ільної, 1H-тетразол-3-ільної, тетразолільної, акридинільної, феназинільної, карбазолільної, феноксазинільної, індолізинової, 2-індолільної, 3-індолільної, 4-індолільної, 5-індолільної, 6-індолільної, 7-індолільної, 1-ізоіндолільної, 3-ізоіндолільної, 4-ізоіндолільної, 5-ізоіндолільної, 6-ізоіндолільної, 7-ізоіндолільної, 2-індолінільної, 3-індолінільної, 4-індолінільної, 5-індолінільної, 6-індолінільної, 7-індолінільної, бензо[b]фуранільної, бензофуразанової, бензотіофуразанової, бензотріазол-1-ільної, бензотріазол-4-ільної, бензотріазол-5-ільної, бензотріазол-6-ільної, бензотріазол-7-ільної, бензотріазинової, бензо[b]тіофенільної, бензімідазолільної, бензотіазолільної, хіназолінільної, хіноксазолінільної, цинолінової, хінолінільної, тетрагідрохінолінільної, ізохінолінільної, тетрагідроізохінолінільної, пуринової, фталазинової, птеридинової, тіатетраазаїнденової, тіатриазіаїнденової, ізотіазолопіразинової, 6-піримідинільної, 2,4-диметокси-6-піримідинільної, бензімідазол-2-ільної, 1H-бензімідазолільної, бензімідазол-4-ільної, бензімідазол-5-ільної, бензімідазол-6-ільної, бензімідазол-7-ільної, тетрагідро-тієно[3,4-d]імідазол-2-онової, піразоло[5,1-c][1,2,4]тріазинової, ізотіазолопіримідинової, піразолотріазинової, піразолопіримідинової, імідазопіридазинової, імідазопіримідинової, імідазопіридинової, імідазолотріазинової, тріазолотріазинової, тріазолопіридинової, тріазолопіразинової, тріазолопіримідинової, або 4-[1,2,4]тріазоло[4,3-a]піридин-3-ільної, 1-фууро[2,3-c]піридин-4-ільної, 1-фууро[2,3-c]піридин-5-ільної, 1-фууро[2,3-c]піридин-3-ільної, та тріазолопіридазинової групи. Ця гетероциклічна група може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' має значення, як вказано вище;

Гетероциклічна або гетероциклоалкільна група являє собою 3-х - 8-ми членну гетероциклічну неароматичну групу, яка містить принаймні один гетероатом, вибраний із O, N, та S, де гетероциклічна група може бути сконденсована з іншим неароматичним кільцем та може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' має значення, як вказано вище; C₃-C₈-гетероциклічний залишок може бути вибраний із групи, яка включає -цикло-C₃H₅, -цикло-C₄H₇, -цикло-C₅H₉, -цикло-C₆H₁₁, -цикло-C₇H₁₃, -цикло-C₈H₁₅, морфолін-4-іл, піперазиніл, морфолін-4-іл, 1-алкілпіперазин-4-іл, піролідініл, піролідіно, піперидиніл, піперидино, піперазиніл, піперазино, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідиніл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксо-тіо-морфолініл, піперазин-3-он-1-іл, азепаніл та піраніл;

Гетероциклоарильна група являє собою 5-ти або 6-ти членну гетероциклічну неароматичну групу, яка містить принаймні один гетероатом, вибраний із O, N, та S, де гетероциклічна група може бути сконденсована із ароматичним кільцем та може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' має значення, як вказано вище;

Для підтримання визначень максимально короткими, наскільки це можливо, в наступних абзацах "алкіл" слід розуміти, як такий, що охоплює алкіл, алкеніл та алкініл.

В контексті даного винаходу, алкільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійний або розгалужений C₁-C₈-алкіл, переважно лінійний або розгалужений ланцюг із від одного до п'яти атомів вуглецю; алкенільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійний або розгалужений C₂-C₈-алкеніл; та алкінільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійну або розгалужену C₂-C₈-алкінільну групу, яка може бути заміщена одним або декількома замісниками R'.

C₁-C₈-алкільний, C₂-C₈-алкенільний та C₂-C₈-алкінільний залишок може бути вибраний із групи, яка включає -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁,

$-C_6H_{13}$, $-C(R')_3$, $-C_2(R')_5$, $-CH_2-C(R')_3$, $-C_3(R')_7$, $-C_2H_4-C(R')_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_2H_5$,
 $-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$,
 $-C\equiv C-CH=CH_2$, $-CH=CH-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-$
 $-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-C_3H_6-CH=CH_2$, $-CH=CH-C_3H_7$,
5 $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH=CH-CH_3$,
 $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$,
 $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=C(CH_3)_2$, $-C_3H_6-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_3H_7$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_2H_5$,
 $-CH_2-C\equiv C-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C\equiv C-CH_3$,
 $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$,
10 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH-C\equiv CH$, $-CH=C(CH_3)-C\equiv CH$,
 $-C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$, $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$,
 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$,
 $-C(CH_3)_2-C_3H_7$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$, $-C_4H_8-CH=CH_2$,
 $-CH=CH-C_4H_9$, $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$, $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$,
15 $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$, $-C_4H_8-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$, та $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$;

Арилалкільна група являє собою лінійний або розгалужений C_1 - C_8 -алкіл, заміщений
 принаймні однією арильною групою, як визначено в даній заявці. Приклади арилалкільних груп
 включають бензил, фенілетил, 1-(1-фенілетил), 4-гідроксибензил, 3-фторбензил,
 2-фторфенілетил, та інші. Така арилалкільна група може бути заміщена одним або декількома
 20 замісниками R' , де R' має значення, як вказано вище;

Циклоалкільна група являє собою неароматичну кільцеву систему, яка містить від трьох до
 восьми атомів вуглецю, переважно від чотирьох до восьми атомів вуглецю, де один або
 декілька атомів вуглецю в кільці може бути заміщено групою E, E являє собою O, S, SO, SO_2 , N,
 або NR'' , R'' має значення, вказані вище; C_3 - C_8 -циклоалкільний залишок може бути вибраний із
 25 групи, яка включає -цикло- C_3H_5 , -цикло- C_4H_7 , -цикло- C_5H_9 , -цикло- C_6H_{11} , -цикло- C_7H_{13} ,
 -цикло- C_8H_{15} , морфолін-4-іл, піперазиніл, та 1-алкілпіперазин-4-іл. Ця циклоалкільна група може
 бути заміщена одним або декількома замісниками R' , де R' має значення, як вказано вище;

Алкокси група являє собою O-алкільну групу, алкільна група має значення, вказані вище;
 алкокси група переважно являє собою метокси, етокси, ізопропокси, трет-бутокси або пентокси
 30 групу;

Алкілтіо група являє собою S-алкільну групу, алкільна група має значення, вказані вище;

Галоалкільна група являє собою алкільну групу, як визначено вище, заміщену одну або
 декількома атомами галогену, переважно заміщену одним-п'ятьма атомами галогену,
 галоалкільна група переважно являє собою $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10})_2$, $-CR^{10}(R^{10})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-$
 35 $-C(R^{10})_3$, $-C(R^{10})_2-CH(R^{10})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, або $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, де
 R^{10} , $R^{10''}$ являє собою F, Cl, Br або I, переважно F;

Галоарильна група являє собою арильну групу, як визначено вище, заміщену одну або
 декількома атомами галогену, переважно заміщену одним - п'ятьма атомами галогену;

Галоарилалкільна група являє собою лінійний або розгалужений C_1 - C_8 -алкіл, заміщений
 40 принаймні однією галоарильною групою, як визначено в даній заявці;

Ціаноалкільна група являє собою NC-алкільну групу, алкільна група має значення, як
 визначено вище;

Гідроксіалкільна група являє собою HO-алкільну групу, алкільна група має значення, як
 визначено вище;

45 Галоалкокси група являє собою алкокси групу, як визначено вище, заміщену одним або
 декількома атомами галогену, переважно заміщену одним - п'ятьма атомами галогену,
 галоалкокси група переважно являє собою $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10})_2$, $-OCR^{10}(R^{10})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$,
 $-OCH_2-C(R^{10})_3$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10})_2$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$ або $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$, де R^{10} , $R^{10''}$,
 $R^{10''}$ являє собою F, Cl, Br або I, переважно F;

50 Гідроксіалкіламіно група являє собою $(HO-алкіл)_2-N$ - групу або HO-алкіл-NH- групу, алкільна
 група має значення, як визначено вище;

Алкіламіно група являє собою HN-алкільну або N-діалкільну групу, алкільна група має
 значення, як визначено вище;

55 Аміноалкільна група являє собою -алкіл- NH_2 групу, алкільна група має значення, як
 визначено вище;

Алкіламіноалкільна група являє собою алкіл-NH-алкільну або алкіл-N-діалкільну групу,
 алкільна група має значення, як визначено вище

Гало або галогенова група являє собою фтор, хлор, бром, або йод; переважно хлор або
 фтор.

Сполуки, які мають необмежені ланцюги, що складаються, наприклад, з повторів R' та R'' одиниць та ін., не охоплюються даним винаходом. Таким чином, найдовший ланцюг, який дозволяється з кожного боку ланцюга R^a, R^b, R^c, R¹, R², R³, та R⁴ сполук відповідно до винаходу являє собою три зв'язані замісники R' та/або R'', наприклад, R', заміщений R'', додатково заміщений R', або ін.;

Слід розуміти, що олігомерні або полімерні бокові ланцюги, що містять більше повторюваних R' та/або R'' одиниць, як описано вище, не охоплюються обсягом даного винаходу.

Компоненти, які необов'язково заміщені, як вказано в даній заявці, можуть бути заміщені, якщо спеціально не вказано інакше, в будь-якому хімічно можливому положенні.

Якщо спеціально не вказано інакше, вважають, що будь-який гетероатом гетероциклічного кільця з ненасиченими валентностями, вказаний в даній заявці, має атом (и) водню для насичення валентностей.

Якщо будь-які змінні зустрічаються більше одного разу в будь-якому компоненті, кожне визначення є незалежним.

Фахівець в даній галузі врахує на основі своїх експертних знань, що певні комбінації змінюваних характеристик, вказаних в описі даного винаходу, будуть призводити до хімічно менш стабільних сполук. Це можна застосовувати, наприклад, до певних сполук, в яких, несприятливо для хімічної стабільності – два гетератоми (S, N або O) будуть безпосередньо зв'язані або будуть розділені лише одним атомом вуглецю. Таким чином, переважними є такі сполуки відповідно до даного винаходу, в яких комбінація вищевказаних змінюваних замісників не буде приводити до хімічно менш стабільних сполук.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I), у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятних солей та фізіологічно функціональних похідних, разом із їх фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

В іншому аспекті, даний винахід також забезпечує спосіб лікування або профілактики захворювань, які розвиваються внаслідок нападу на людей найпростіших, який включає введення ефективної кількості сполуки формули (I) та її фізіологічно прийнятних солей або фізіологічно функціональних похідних.

Винахід також стосується застосування сполук формули (I) та їх фармакологічно переносимих солей або фізіологічно функціональних похідних для одержання лікарського засобу для запобігання та лікування захворювань, де корисним є знищення паразитів.

Придатними солями для сполук формули (I) відповідно до даного винаходу – залежно від заміщення – є всі солі приєднання кислот або всі солі з основами. Особливо можна відзначити фармакологічно переносимі неорганічні та органічні кислоти та основи, які звичайно застосовуються в фармацевтиці. Придатними є ті, які, з одного боку, нерозчинні у воді та, переважно, водорозчинні солі приєднання кислоти з такими кислотами, як, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, щавлева кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота, кислоти застосовуються при приготуванні солей – залежно від того, задіяна одно - або багатоосновна кислота, та залежно від того, яка сіль є бажаною, - в еквімолярному кількісному співвідношенні або у співвідношенні, яке відрізняється від еквімолярного.

З іншого боку, також придатні солі з основами, залежно від заміщення. Як приклади солей з основами можна навести солі літію, натрію, калію, кальцію, алюмінію, магнію, титану, амонію, меглуміну або гуанідинію, в даному винаході, також основи застосовуються при приготуванні солей в еквімолярному кількісному співвідношенні або у співвідношенні, яке відрізняється від еквімолярного.

Фармакологічно непереносимі солі, які можуть бути отримані, наприклад, як продукти процесу при приготуванні сполук формули (I) відповідно до даного винаходу в промисловому масштабі, перетворюють в фармакологічно переносимі солі за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки.

Як очевидно фахівцю в даній галузі техніки, сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, а також їх солі можуть містити, наприклад, якщо виділені в кристалічній формі, різноманітні кількості розчинників. Таким чином, обсягом винаходу охоплюються всі сольвати та, зокрема, всі гідрати сполук формули (I) відповідно до даного винаходу, а також всі сольвати

та, зокрема, всі гідрати солей сполук формули (I) відповідно до даного винаходу. Наприклад, охоплюються моно-, ди-, три-, та тетрагідрати формули (I).

Сполуки формули (I) та їх фармакологічно прийнятні солі можуть вводитися тваринам, переважно савцям, та, зокрема, людям, як лікарські засоби *per se*, у вигляді сумішей одна з
5 одною або у формі фармацевтичних препаратів, які надають можливість ентерального або парентерального застосування та які, як активні складові, містять ефективну дозу принаймні однієї сполуки формули (I) або її солі, разом із загальноприйнятими фармацевтично нешкідливими наповнювачами та допоміжними речовинами. Сполуки формули (I) також можна
10 вводити у формі їх солей, які отримують шляхом взаємодії відповідних сполук із фізіологічно прийнятними кислотами та основами.

Лікарські засоби можуть вводитися перорально, наприклад, у формі пілюль, таблеток, таблеток з оболонкою, таблеток, покритих цукровою оболонкою, твердих та м'яких желатинових капсул, розчинів, сиропів, емульсій або суспензій або у вигляді аерозольних сумішей. Однак
15 введення також можна здійснювати ректально, наприклад, у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у формі ін'єкцій або інфузій, або черезшкірно, наприклад, у формі мазей, кремів або настоянок.

Додатково до активних сполук формули (I), фармацевтична композиція може містити додаткові загальноприйняті, звичайні інертні носії або наповнювачі. Таким чином, фармацевтичні препарати також можуть містити допоміжні речовини, такі як, наприклад,
20 заповнювачі, модифікатори, дезінтегранти, сполучні, ковзні речовини, змочувальні речовини, стабілізатори, емульсифікатори, консерванти, підсолоджувачі, барвники, смакові речовини або ароматизатори, буферні речовини, та, крім того, розчинники або солюбілізатори або агенти для досягнення депо-ефекту, а також солі для зміни осмотичного тиску, агенти для нанесення покриття або антиоксиданти. Вони також можуть містити дві або більше сполук формули (I) або
25 їх фармакологічно прийнятні солі, а також інші терапевтично активні речовини.

Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу можна застосовувати в формі однієї речовини окремо або в комбінації з іншими активними сполуками – наприклад, з
30 медикаментами, які вже відомі для лікування вищевказаних захворювань, за допомогою чого в останньому випадку відмічається сприятливий адитивний, підсилювальний ефект.

Для приготування фармацевтичних препаратів, можна застосовувати фармацевтично інертні неорганічні або органічні наповнювачі. Для приготування пігулок, таблеток, таблеток з оболонкою та твердих желатинових капсул, можна застосовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або їх похідні, тальк, стеаринову кислоту або їх солі та ін. Наповнювачами для м'яких желатинових капсул та супозиторіїв є, наприклад, жири, воски,
35 напівтверді та рідкі багатоатомні спирти, природні або отверділі масла та ін. Підходящими наповнювачами для приготування розчинів та сиропів є, наприклад, вода, сахароза, інвертований цукор, глюкоза, багатоатомні спирти та ін. Підходящими наповнювачами для приготування ін'єкційних розчинів є, наприклад, вода, спирти, гліцерин, багатоатомні спирти або рослинні олії.

Фізіологічно функціональні похідні також включають проліки сполук відповідно до винаходу. Такі проліки можуть метаболізуватися в умовах *in vivo* в сполуку відповідно до винаходу. Ці проліки самі можуть бути активними або можуть бути неактивними.

Проліки сполук відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуючись тільки ними: складні ефіри, які трансформуються в умовах *in vivo* у відповідний активний спирт, складні ефіри, які трансформуються в умовах *in vivo* у відповідну активну кислоту, іміни, які трансформуються в умовах *in vivo* у відповідні аміни, іміни, які метаболізуються в умовах *in vivo* у відповідне активне карбонільне похідне (наприклад, альдегід або кетон), 1-карбокси-аміни, які декарбоксилюються в умовах *in vivo* в активний амін, фосфорилокси-сполуки, які дефосфорилюються в умовах *in vivo* за допомогою фосфатаз в активні спирти, амідоксим, які
45 трансформуються у відповідний амідин, та аміди, які метаболізуються у відповідний активний амін або кислоту відповідно.

Для визначення проліків дивись, наприклад, Han Han H.K., Amidon G.L.; Targeted Prodrug Design to Optimize Drug Delivery. AAPS PharmSci., 2(1): стаття 6. (2000), DOI: 10.1208/ps020106 та Clement B.; Reduction of N-Hydroxylated Compounds: Amidoximes (N-Hydroxyamidines) as
50 prodrugs of amidines. Drug Metabolism Reviews, 34 (2002), 565-579.

Фізіологічно функціональні похідні також включають, наприклад, глюкуроніди, складні ефіри сірчаної кислоти, глікозиди та рибозиди.

Сполуки формули (I) також можна застосовувати у формі попередника (проліків) або прийнятно модифікованої форми, яка вивільняє активну сполуку в умовах *in vivo*.

Сполуки відповідно до винаходу та лікарські засоби, приготовані з них, в цілому придатні для лікування захворювань, які розвиваються внаслідок нападу на людей або тварин найпростіших. Ветеринарно-патогенні та патогенні для людей найпростіші цього типу переважно являють собою внутрішньоклітинно активні паразити класів Apicomplexa та Zoomastigophora, зокрема, трипаносоми, плазмодії (малярійні паразити), лейшманії, бабезіоз та тейлеріоз, криптоспоридії, саркоцисти, амеби, кокцидії та трихомонади. Сполуки або відповідні лікарські засоби особливо переважно придатні для лікування захворювань, які викликаються плазмодієм, зокрема для лікування тропічної малярії, яка викликається *Plasmodium falciparum*, для лікування доброякісної триденної малярії, яка викликається *Plasmodium vivax* та *Plasmodium ovale*, та для лікування чотириденної малярії, яка викликається *Plasmodium malariae*; Найбільш переважним є застосування сполук відповідно до винаходу для лікування кокцидіозу або малярійних захворювань або для одержання лікарського засобу або, якщо це доцільно, корму для лікування кокцидіозу або малярійних захворювань. Лікування в цьому випадку може здійснюватися профілактично або радикально.

Винахід також забезпечує нові лікарські засоби для лікування різноманітних форм малярії, зокрема, для лікування тропічної малярії. Несподівано, що сполуки забезпечують активність не лише відносно хлорохін-чутливих, але також хлорохін-резистентних, штамів *Plasmodium falciparum*.

Сполуки відповідно до даного винаходу також придатні для лікування захворювань, які викликаються еукаріотичними одноклітинними організмами роду *Plasmodium*.

Винахід стосується застосування композиції відповідно до винаходу для приготування лікарського засобу.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися окремо або в комбінації з іншими протималярійними сполуками, такими як хлорохін, сульфадоксин/піриметамін, дапсон/піриметамін, сульфонаміди, галофантрин, амодіахін, мефлохін, хінін, хінідин, доксициклін, люмефантрин, примахін, прогуаніл, атоваквон, піронарідин, хлорпрогуаніл, артемізинін, артефлен, артемизин, артеметер, артеметер, артеметер або триметоприм.

Приклади сполук відповідно до даного винаходу можуть включати будь-яку сполуку, вибрану з наступних

1. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід
2. 4-(3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід
3. 4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід
4. 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина
5. 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина
6. 1-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина
7. 1-(3-(іміно(піролідин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина
8. 1-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина
9. 1-(3-(іміно(тіазолідин-3-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина
10. 1-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина
11. 1-(4-(4-хлорфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина
12. 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина
13. 3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)-N, N-біс(2-метоксіетил)бензімідамід
14. 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)сечовина
15. 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(піролідин-1-іл)метил)феніл)сечовина
16. 1-((3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)феніл)(іміно)метил)піперидин-4-карбоксамід
17. 1-(4-(4-амінофенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина
18. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-метилбензолсульфонамід
19. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-пропілбензолсульфонамід
20. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N, N-біс(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід
21. 1-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)сечовина

22. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(7-хлорхінолін-4-іл)бензолсульфонамід
23. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлфеніл)бензолсульфонамід
- 5 24. метил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлфеніл)сульфамоїл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
25. 4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлфеніл)бензолсульфонамід
26. 4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлфеніл)бензолсульфонамід
- 10 27. 4-(3-(3-(іміно(4-оксопіперидин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
28. 4-(3-(3-((4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 15 29. 4-(3-(3-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
30. N-етил-N-(2-гідроксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлбензил)сульфамоїл)феніл)уреїдо)бензимидамід
31. 4-(3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 20 32. N, N-біс(2-метоксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлбензил)сульфамоїл)феніл)уреїдо)бензимидамід
33. 1-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлбензил)сульфамоїл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперидин-4-карбоксамід
- 25 34. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
35. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(2,3,6-трифторбензил)бензолсульфонамід
36. N-бензил-4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід
- 30 37. 4-(3-(3-((4-етилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
38. 4-(3-(3-(іміно(4-пропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
39. 4-(3-(3-((4-алілпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 35 40. 4-(2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)гідразиніл)бензолсульфонамід
41. 2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)ізоіндолін-5-сульфонамід
- 40 42. 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(1-(4-сульфамоїлфеніл)етил)бензолсульфонамід
43. 4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
44. 4-(3-(3-((1,1-діоксидотіоморфоліно)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 45 45. 4-(3-(3-(іміно(4-піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
46. 4-(3-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 50 47. N-(2-(діетиламіно)етил)-N-метил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлбензил)сульфамоїл)феніл)уреїдо)бензимидамід
48. 4-(3-(3-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
49. 4-(3-(3-((3-(диметиламіно)піролідін-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
- 55 50. 4-(3-(3-(іміно(2-(піролідін-1-ілметил)піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлбензил)бензолсульфонамід
51. трет-бутил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамоїлбензил)сульфамоїл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат

52. 4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
53. 4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 5 54. 4-(3-(3-(іміно(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
55. 4-(3-(3-(іміно(4-пентилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
56. 4-(3-(3-((4-гептилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 10 57. 4-(3-(3-((4-ацетилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
58. 4-(3-(3-(іміно(4-пропіонілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 15 59. 4-(3-(3-(іміно(4-пентаноїлпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
60. метил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
61. етил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
- 20 62. пропіл 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
63. 4-(3-(3-((4-бутил-3-оксопіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 25 64. N, N-диметил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидамід
65. 4-(3-(3-((4-(2-ціаноетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
66. 4-(3-(3-((4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 30 67. 4-(3-(3-((4-((1,3-діоксолан-2-іл)метил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
68. 4-(3-(3-(іміно(4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
69. 4-(3-(3-(іміно(4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 35 70. 5-((4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфонамід)метил)тіофен-2-сульфонамід
71. 4-(3-(4-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід
- 40 72. метил 4-((ацетиліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
73. метил 4-((октаноїліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
74. метил 4-((гідроксііміно)(4-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат
- 45 Експериментальна частина
- Індекс скорочень
- В даній заявці використовуються наступні скорочення:
- ДХМ = дихлорметан; ДМФА = N,N'-диметилформамід; MeOH = метанол; EtOH = етанол;
- 50 DIEA = діізопропілетиламід; ТФО = трифтороцтова кислота; MeCN = ацетонітрил; ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія; кт = кімнатна температура; екв. = молярні еквіваленти; год = години; ТШХ = тонкошарова хроматографія; ДМСО-d₆ = дейтерований метилсульфоксид; ВЕРХ-МС = високоефективна рідинна хроматографія /мас-спектрометрія.
- Використовувані реагенти
- 55 Наступні хімічні речовини отримували від Fisher Scientific, Germany: Ізопропанол, DMA, ДХМ, ДМФА, DIEA, 3-нітробензамідин, 3-амінобензамідин; дихлорид дигідрат олова (II), мурашина кислота, ацетонітрил, 4-трифтор-метиланілін, 3-хлоранілін, 2-броманілін, 2-амінобензонітрил, 2-бром-4,6-дифторанілін, 3-три-фторметил-4-хлоранілін, 3-трифторметиланілін, 2-бром-4-трифторметиланілін, 3,6-біс-трифтор-метиланілін, 2,4-ди-броманілін, бутиламін, бензил-амін,
- 60 адамантиламін, оксаламід та сульфамід.

Наступні хімічні реагенти отримували від Acros Organics, Belgium: 4-аміносульфонамід, 3-ізоціанатобензонітрил, н-бутилпіперазин, N-хлорсукцинімід, 4-гідроксипіперидин, піперазин, гідроксиамін, 3-нітробензальдегід, силікагель, 4-(4-бромфенілсульфоніл)анілін, 4-(4-нітрофенілсульфоніл)анілін, 4-(4-хлорфенілсульфоніл)анілін, метил сульфоксид- d_6 .

Наступні хімічні реагенти отримували від Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany: 4-(Хлорсульфоніл)феніл ізоціанат та 4-нітро-сульфоніл-4-анілін, піролідин, 1-метилпіперазин, тiazолідин, піперидин-4ілметанол, біс(2-метоксіетил)амін, тіоморфолін, піперидин-4-карбоксамід, метил піперазин-1-карбоксилат, морфолін, 4-піперидон, 2-(піперазин-1-іл)етанол, 2-(етиламіно)етанол, 1-етилпіперазин, н-пропілпіперазин, 1-алілпіперазин, 1-(піридин-4-ілметил)піперазин, трет-бутил піперазин-1-карбоксилат, 1-ізопропілпіперазин, н-пентилпіперазин, н-гептилпіперазин, 1-бутилпіперазин-2-он, N,N-диметиламін.

Наступні хімічні реагенти отримували від Maybridge Chemical Comp. Ltd., United Kingdom: 1,1-Діоксо-1Н-бензотіофен-6-іламін, 4-бензол-сульфонілфеніламін та 3Н- бензимидазол-5-іламін.

Аналітичне визначення

Визначення за допомогою аналітичної ВЕРХ-МС здійснювали за допомогою Waters 2700 Autosampler, Waters 1525 Multisolute Delivery System та Micromass ZQ одиничного чотирьохполюсного мас-спектрометра з джерелом електророзпилення. Колонка: Chromolith Fast Gradient C18 (Merck), 50 x 2 мм, з префільтром з нержавіючої сталі 2 мкм. Елюент А, $H_2O + 0,1\%$ $HCOOH$; елюент В, MeCN.

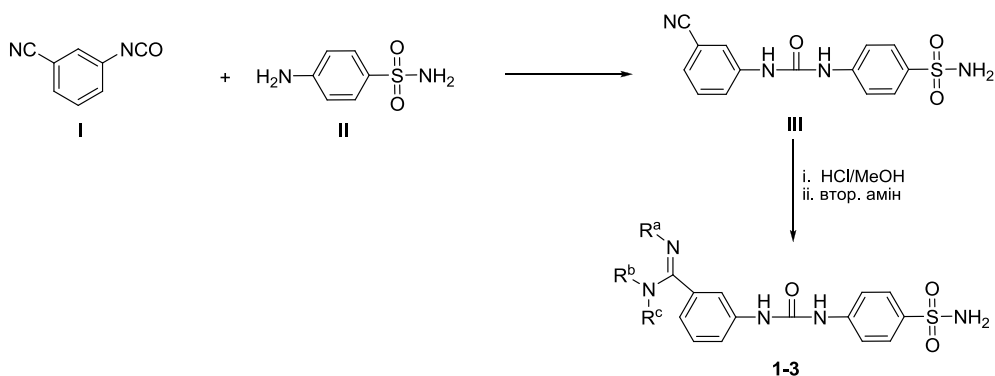
Препаративну ВЕРХ-МС здійснювали з Waters 2700 Autosampler, Waters 600 Multisolute Delivery System з препаративними напірними помпами (500 мкл), Waters 600S Controller та Waters ZQ одиничним чотирьохполюсним мас-спектрометром з джерелом електророзпилення. Колонка: Waters X-Terra RP18, 5 мкм, 19 x 150 мм. Елюент А, $H_2O + 0,1\%$ $HCOOH$; елюент В, MeCN. Різні лінійні градієнти, індивідуально адаптовані до зразку.

1H -ЯМР здійснювали з Bruker AV300 (300,13 МГц) при температурі 305 К. Скорочення, які використовуються для ідентифікації піку: s = синглет; d = дублет; t = триплет; q = квартет; m = мультиплет; J = 1H - 1H константа взаємодії.

Спосіб приготування

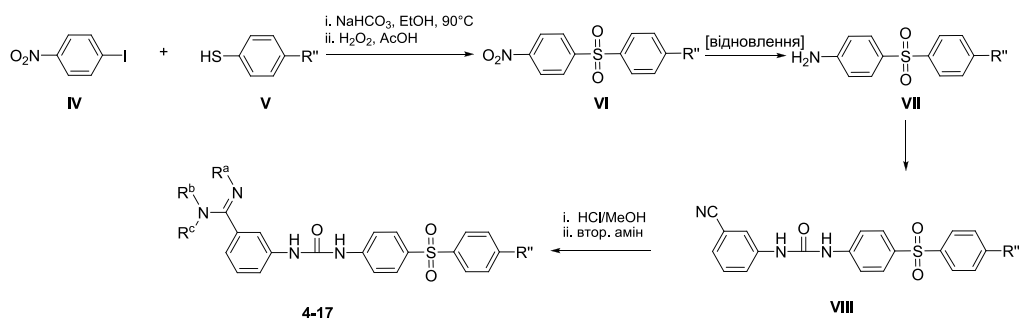
Сполуки, описані в даному документі, готували відповідно до методів, описаних в наступних методах синтезу.

Процедура А - Загальна процедура синтезу сполук 1-3



1 еквівалент 4-аміносульфонамід (II) розчиняли в ДХМ/ДМФА (3:1 розчин). 1 еквівалент 3-ізоціанатобензонітрилу (I) порціями додавали при кт та реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом ночі. 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)бензолсульфонамід (III) осаджували та фільтрували. В атмосфері аргону, безводну ціано сполуку (III) розчиняли в 4 М HCl розчині в діоксані/MeOH 5:1 та дозволяли перемішуватися протягом ночі при кт. Розчинник видаляли, залишок промивали з простим діетиловим ефіром та отриманий метил 3-(3-(4-сульфамойлфеніл)уреїдо) бензимидад піддавали подальшій реакції з відповідним вторинним аміном в ДМФА при температурі в діапазоні від 55 до 75°C. Продукт (1-3) отримували після препаративної-ВЕРХ, використовуючи колонку з оберненою фазою та градієнт ацетонітрилу в 0,1% $HCOOH_{водн.}$

Процедура В1 - Загальна процедура синтезу сполук 4-17 з синтезом 4-(заміщеного)-сульфоніланіліну



Багатостадійні синтети цих сполук здійснювалися за методами, уже описаними в літературі (наприклад: E. D. Amstutz, та ін., J. Am. Chem. Soc., 69 (8), стор. 1922-1925, 1947) та для них потрібно приготування 4-(заміщеного)-сульфоніланіліну, який потім піддавали реакції із 3-ізоціанатобензонітрилом (I) з утворенням сечовини, яку на завершення перетворювали в потрібні продукти.

Стадія 1. Синтез (4-бромфеніл)(4-нітрофеніл)сульфану

1 еквівалент 1-йод-4-нітробензолу (IV) та 4-бромбензолтіолу (або відповідного 4-заміщеного-бензолтіолу) (V) розчиняли в EtOH. Додавали 8 еквівалентів бікарбонату натрію та суміш перемішували в колбі зі зворотнім холодильником протягом 22 годин. Розчинник видаляли та залишок суспендували у воді. Осад фільтрували та промивали за допомогою 1 М гідроксиду натрію та води. Кінцевий продукт отримували після перекристалізації з етанолу/води (вихід: 60%).

Стадія 2. Синтез 1-бром-4-(4-нітрофенілсульфоніл)бензолу (VI)

(4-бромфеніл)(4-нітрофеніл)сульфан [або відповідний (4-заміщений)(4-нітрофеніл)сульфан)] розчиняли в концентрованій оцтовій кислоті та повільно додавали 30% розчин перекису водню (18 мл для 12 г сульфана). Розчин нагрівали в колбі зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Осад утворювався при охолодженні розчину до кімнатної температури та додавання EtOH. Осад фільтрували, промивали за допомогою льодяного EtOH та висушували (вихід: 91%).

Стадія 3. Синтез 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліну (VII)

Суспензію дигідрату хлориду олова (II) в концентрованій оцтовій кислоті (66,1 г в 180 мл) обробляли за допомогою 3 М розчину хлоритової кислоти в MeOH протягом 30 хвилин. Отриману суспензію додавали порціями протягом 40 хвилин до суспензії 1-бром-4-(4-нітрофенілсульфоніл)бензолу (IV) сполуки (28,6 г) [або відповідного 1-заміщеного-4-(4-нітрофенілсульфоніл)бензолу], розчиненого в оцтовій кислоті, та перемішували при 80°C протягом 2 годин. Додавали 2 літри води та осад утворювався протягом ночі, який фільтрували та промивали за допомогою 10% водного гідроксиду натрію та води. Продукт кристалізували з гарячого-холодного EtOH (вихід: 69%).

Стадія 4. Синтез 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-ціанофеніл)сечовини (VIII)

4-(4-бромфенілсульфоніл)анілін (VII) [або відповідний (4-заміщений)сульфоніланілін] (1 еквівалент) розчиняли в 3:1 розчині ДХМ/ДМФА. Додавали по каплям розчин 3-ізоціанатобензонітрилу (I) (1 еквівалент) в ДХМ. Розчин перемішували протягом ночі при кт та, після видалення розчинника, продукт кристалізували з гарячого-холодного MeOH (вихід: 97%).

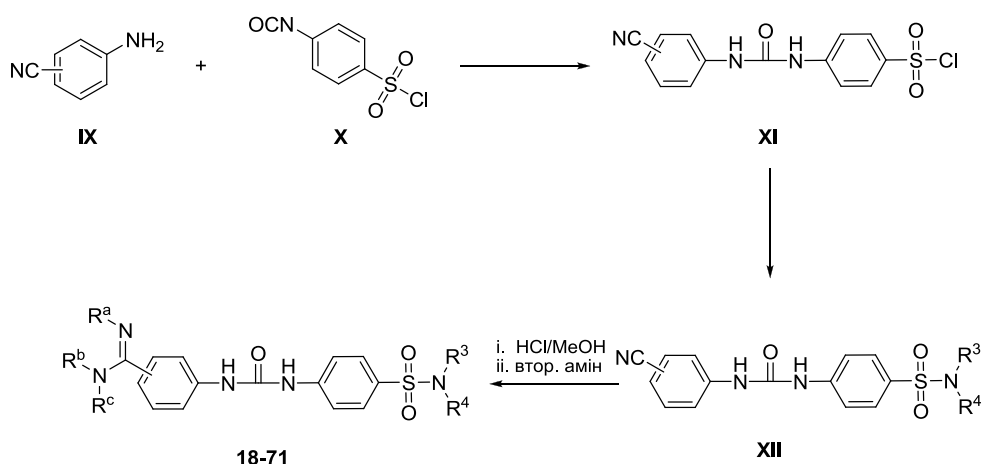
Стадія 5. Синтез 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовини (4-17)

В атмосфері аргону, 1 еквівалент 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-ціанофеніл)сечовини (VIII) [або відповідної 1-(4-(4-заміщеної-фенілсульфоніл)феніл)-3-(3-ціанофеніл)сечовини] розчиняли в 4 М HCl в діоксані/MeOH 5:1. Розчин перемішували протягом ночі при кт, потім розчинник видаляли в вакуумі. Залишок промивали з простим діетиловим ефіром, висушували в вакуумі, розчиняли в безводному MeOH (або ДМФА) та піддавали реакції із 1,1 - 2 еквівалентами піперидин-4-олу (або 1,1 - 2 еквівалентами відповідного вторинного аміну) при температурі в інтервалі між 55 та 70°C впродовж мінімально 4 годин до максимуму 22 годин. Продукти очищали або за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи силікагелеву колонку та відповідний градієнт MeOH в ДХМ як елюент, або за допомогою препаративної ВЕРХ, використовуючи колонку з оберненою фазою та градієнт ацетонітрилу в 0,1% HCOOH_{водн.}

Процедура B2 - Загальна процедура синтезу сполук 4-17, де 4-(заміщений)-сульфоніланілін є комерційно доступним

Якщо 4-(заміщений)-сульфоніланілін (VII) доступний із комерційного джерела, потім синтез здійснювали, як описано в Процедурі B1, Стадія 4 та Стадія 5.

Процедура С - Загальна процедура синтезу сполук 18-71



5 Стадія 1. Одержання сполуки ціаносечовини (XII)

28 ммоль 3-амінобензонітрилу (IX) розчиняли в 40 мл ДХМ. 27 ммоль 4-ізоціанатобензол-1-сульфоніл хлориду (X) додавали порціями впродовж 20 хвилин та суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт сечовини (XI) осаджували, фільтрували, промивали за допомогою холодного ДХМ та використовували безпосередньо на наступній стадії (вихід 93%).

Відповідний амін або анілінову сполуку розчиняли в MeCN та DIEA додавали (від 1,2 до 3 еквівалентів, залежно від аміну або анілінової сполуки). Розчин охолоджували до 0°C та, при інтенсивному перемішуванні, додавали порціями 1 еквівалент уреїдо-сульфонілхлоридної сполуки (XI). Реакції дозволяли перемішуватися протягом ночі, надаючи можливість температурі підвищуватися до кт. Розчинник упарювали та продукт (XII) отримували шляхом осадження з етилацетату/петролейного ефіру або MeOH/діетилового ефіру. При необхідності, продукт додатково очищували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт MeOH в ДХМ сумішах як елюент.

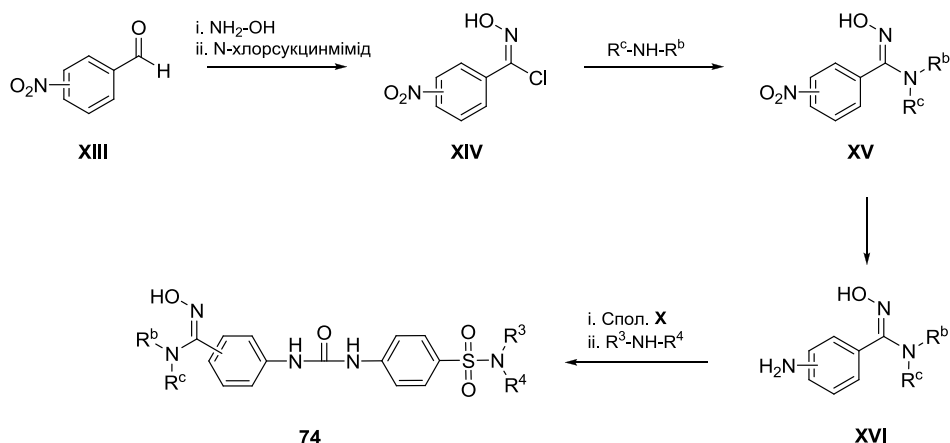
Стадія 2 – Перетворення ціано сполуки в функціоналізований бензамідин

В атмосфері аргону, 1 еквівалент ціанoureїдо (XII) сполуки розчиняли з 20 мл безводного MeOH. Додавали 4 М HCl в діоксані та розчин перемішували протягом ночі при кт. Розчинник видаляли; залишок ресуспендували в діетиловому ефірі, який упарювали. Цю операцію повторювали три рази, отримуючи або твердий або маслянистий продукт.

1 еквівалент безводного бензimidату розчиняли в ДМФА та додавали різні кількості вибраного вторинного аміну (1,1 - 3 еквіваленти). Розчин перемішували протягом ночі при температурі в інтервалі від 55 до 70°C. Розчинник видаляли та продукт очищали за допомогою препаративної препаративної-ВЕРХ та градієнту ацетонітрилу в 0,1% HCOOH_{водн.}

Процедура D - Загальна процедура для синтезу сполуки 74

Сполука 74 та аналоги можуть бути отримані за допомогою багатостадійного синтезу відповідно до методів, відомих та описаних в літературі (наприклад: Liu K.-C., та ін.; A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). Journal of Organic Chemistry, 45 (1980), 3916-3918; Johnson J.E., та ін.; Bisamidoximes: Synthesis and Complexation with Iron(III). Australian Journal of Chemistry, 60 (2007), 685-690; Moehle H., та ін.; Assistance of N,N-disubstituted amidoximes in cyclodehydrogenation reactions. Zeitschrift fuer Naturforschung, B: Chemical Sciences, 47 (1992), 1333-1340).



0,13 моль сполуки XIII розчиняли в безводному ДМФА. Додавали 0,14 моль кожного реагенту: ацетату натрію та гідрохлориду гідроксиламіну, та суміш перемішували протягом ночі при кт. Після видалення розчинника, оксим осаджували з MeOH/діетилового ефіру (вихід 70%). Цю сполуку розчиняли в безводному ДМФА та додавали порціями 1,1 екв. N-хлорсукциніміду протягом 30 хв. Суміш перемішували протягом ночі при кт, потім її вливали в суміш води з льодом. Суспензію екстрагували за допомогою етилацетату та органічний розчин промивали водою та сольовим розчином. Сполуку XIV отримували після видалення органічного розчинника. Сполуку XIV розчиняли в ДХМ та додавали 1 екв. метил піперазин-1-карбоксилату (або іншого вторинного аміну) в присутності 2,1 екв. DIEA. Суміш перемішували протягом 24 годин при кт, розчинник видаляли та залишок ресуспендували в етилацетаті. Органічний розчин промивали водою та сольовим розчином та упарювали. Отримане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії з силікагелем та сумішшю ДХМ/MeOH 95:5 як елюент. Нітро сполуку XV відновлювали шляхом гідрогенування з паладієвим каталізатором для одержання відповідної аміно сполуки XVI. Сполуку XVI піддавали реакції із 1 екв. сполуки X в ДХМ до повного перетворення у відповідну діарилсечовину. Розчинник видаляли та залишок розчиняли в безводному ДМФА. До цього розчину, додавали 1 екв. відповідної аміно сполуки та 1 екв. DIEA. Розчин перемішували при 70°C протягом ночі, потім розчинник видаляли та сполуку 74 отримували після очищення шляхом препаративної ВЕРХ.

Перелік сполук

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід (1)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури А та при використанні 3 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну.

Вихід: 15%.

$[M+H]^+$: 459,1.

1H ЯМР (DMCO- d_6): 11,45 (s, 1H, NH), 11,44 (s, 1H, NH), 7,87 (t широкий, 1H, ArH), 7,77-7,68 (m, 5H, ArH), 7,49 (t, 1H, J = 7,9 Гц, ArH), 7,14 (s, 2H, NH₂), 7,10 (d, 1H, J = 7,1 Гц, ArH), сигнал води частково перекриває групу сигналів, 2,34 (t, 2H, J=7,2 Гц, NCH₂), 1,40 (m, 2H, CH₂), 1,29 (m, 2H, CH₂), 0,88 (t, 3H, J=7,2, CH₃).

4-(3-(3-((4-гідроксипіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо) бензолсульфонамід (2)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури А та при використанні 2 еквівалентів 4-гідроксипіперидину як вторинного аміну.

Вихід: 2%.

$[M+H]^+$: 418,0.

4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід (3)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури А та при використанні 2 еквівалентів піперазину як вторинного аміну.

Вихід: 13%.

$[M+H]^+$: 403,0.

1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина (4)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 (з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном) та при використанні 1,14 еквівалентів 4-гідроксипіперидину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 27%.

$[M+H]^+$: 599,1.

1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина (5)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В1 або В2 (з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном) та при використанні 2 еквівалентів 4-гідроксипіперидину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 9%.

$[M+H]^+$: 556,6

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,59 (s, 1H, NH); 9,42 (s, 1H, NH); 9,30 (s, 1H, NH); 9,02 (s, 1H, NH); 7,82-7,43 (m, 11H, Ar-H); 7,13 (m, 1H, Ar-H); 4,88 (d, 1H, $J=3,5$ Гц, OH); 3,84-3,13 (m, 5H, $CH+2CH_2$) сигнал води частково перекриває цю групу сигналів; 1,92-1,34 (m, 4H, $2CH_2$).

1-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина (6)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-нітрофенілсульфоніл)аніліном та при використанні 0,8 еквіваленту морфоліну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 2%.

$[M+H]^+$: 510,1.

1-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина (7)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-нітрофенілсульфоніл)аніліном та при використанні 0,8 еквіваленту піролідину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 5%.

$[M+H]^+$: 494,0.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,09 (s, 1H, NH); 9,86 (s, 1H, NH); 9,25-8,65 (широкий, 2H, NH_2); 8,31 (m, 2H, Ar-H); 8,10 (m, 2H, Ar-H); 7,85 (m, 2H, Ar-H); 7,73 (m, 1H, Ar-H); 7,63 (m, 2H, Ar-H); 7,52 (m, 1H, Ar-H); 7,43 (m, 1H, Ar-H); 7,14 (m, 1H, Ar-H); 3,46-3,28 (широкий, 4H, $2NCH_2$) сигнал води частково перекриває цю групу сигналів; 1,96-1,80 (широкий, 4H, $2CH_2$).

1-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина (8)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-нітрофенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,5 еквівалентів 1-метилпіперазину. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 18%.

$[M+H]^+$: 523,2

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,18 (широкий, 1H, NH); 9,96 (широкий, 1H, NH); 9,51 (широкий, 1H, NH); 9,26 (широкий, 1H, NH); 8,39 (m, 2H, Ar-H); 8,18 (m, 2H, Ar-H); 7,94 (m, 2H, Ar-H); 7,76 (m, 1H, Ar-H); 7,71 (m, 2H, Ar-H); 7,63 (m, 1H, Ar-H); 7,53 (m, 1H, Ar-H); 7,18 (m, 1H, Ar-H); 3,76-3,28 (широкий, 4H, $2NCH_2$) сигнал води частково перекриває цю групу сигналів; 2,55-2,38 (широкий, 4H, $2NCH_2$) ДМСО сигнал частково перекриває цю групу сигналів; 2,23 (s, 3H, CH_3).

1-(3-(іміно(тіазолідін-3-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина (9)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-нітрофенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,5 еквівалентів тіазолідину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 1%.

$[M+H]^+$: 512,1.

1-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина (10)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В1 або В2 з 4-(4-нітрофенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,5 еквівалентів 4-гідроксипіперидину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 10%.

$[M+H]^+$: 524,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,13 (s, 1H, NH); 9,91 (s, 1H, NH); 9,37-9,16 (широкий, 2H, NH); 8,29 (AB, 4H, $J=63,3$ Гц, 8,9 Гц, Ar-H); 7,82 (AB, 4H, $J=67,0$ Гц, 8,9 Гц, Ar-H); 7,78 (s, 1H, Ar-H); 7,61 (m, 1H, Ar-H); 7,52 (t, 1H, $J=7,9$ Гц, Ar-H); 7,19 (m, 1H, Ar-H); 4,95 (d, 1H, $J=3,6$ Гц, OH); 3,87-3,83 (широкий, 1H, CH); 3,60-3,10 (широкий, 4H, $2NCH_2$) сигнал води частково перекриває цю групу сигналів; 2,00-1,40 (широкий, 4H, $2CH_2$).

1-(4-(4-хлорфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина (11)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 4-(4-хлорфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,2 еквівалентів піперидин-4-олу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 14%.

5 $[M+H]^+$: 513,0.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,44 (s, 1H, NH); 9,33 (широкий, 1H, NH); 9,26 (s, 1H, NH); 9,05 (широкий, 1H, NH); 7,91-7,80 (m, 5H, Ar-H); 7,70-7,64 (m, 4H, Ar-H); 7,56-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,18-7,16 (m, 1H, Ar-H); 4,91 (d, 1H, $J=3,6$ Гц, OH); 3,86-3,79 (широкий, 1H, CH); сигнал води перекриває групу $2NCH_2$ сигналів; 1,84-1,52 (широкий, 4H, $2CH_2$).

10 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина (12)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,14 еквівалентів піперидин-4-ілметанолу як вторинного аміну. Залишок ресуспендували в етилацетаті та промивали за допомогою 5% $NaHCO_3$, води та сольового розчину. Продукт отримували після кристалізації з метанолом/етиловим ефіром.

Вихід: 20%.

15 $[M+H]^+$: 570,9.

20 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,22 (широкий, 1H, NH); 10,03 (широкий, 1H, NH); 9,40 (широкий, 2H, NH); 8,11-7,86 (m, 9H, Ar-H); 7,84-7,79 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,68 (m, 1H, Ar-H); 7,39-7,35 (m, 1H, Ar-H); 4,76 (t, 1H, $J=5,0$ Гц, OH); 4,07-4,02 (широкий, 2H, CH_2); сигнал води частково перекриває групу $2NCH_2$ сигналів; 2,01-1,94 (широкий, 3H, $CH+CH_2$); 1,50-1,40 (широкий, 2H, CH_2).

3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)-N,N-біс(2-метоксіетил)бензімідамід (13)

25 Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,14 еквівалентів біс(2-метоксіетил)аміну як вторинного аміну. Залишок ресуспендували в етилацетаті та промивали за допомогою 5% $NaHCO_3$, води та сольового розчину. Продукт отримували шляхом кристалізації з MeOH/етиловим ефіром.

Вихід: 30%.

30 $[M+H]^+$: 589,1.

1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)сечовина (14)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,14 еквівалентів тіоморфоліну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

35 Вихід: 25%.

$[M+H]^+$: 559,0.

1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)сечовина (15)

40 Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,14 еквівалентів піролідіну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії.

Вихід: 38%.

$[M+H]^+$: 527,0.

1-((3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)феніл)(іміно)метил)піперидин-4-карбоксамід (16)

45 Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури В2 з 4-(4-бромфенілсульфоніл)аніліном та при використанні 1,14 еквівалентів піперидин-4-карбоксаміду як вторинного аміну. Продукт осаджували безпосередньо з реакційної суміші та фільтрували, промивали за допомогою холодного діетилового ефіру та висушували.

Вихід: 54%.

50 $[M+H]^+$: 584,0.

1-(4-(4-амінофенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина (17)

Суспензію дигідрату хлориду олова (II) (3 еквіваленти)

55 в концентрованій оцтовій кислоті обробляли за допомогою 3 М розчину хлоритової кислоти в метанолі протягом 30 хвилин. Отриману суспензію додавали порціями до розчину 1-(3-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовини (10) в оцтовій кислоті. Отриманий розчин перемішували 2 години при 85°C. Реакційну суміш загартували за допомогою 5% NaOH водного розчину, та екстрагували за допомогою етилацетату. Вказану в заголовку сполуку отримували після препаративної ВЕРХ.

60 Вихід: 18%.

[M+H]⁺: 494,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 11,30 (s, 1H, NH); 11,22 (s, 1H, NH); 7,81 (m, 1H, Ar-H); 7,72-7,66 (m, 5H, Ar-H); 7,52-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,10-7,06 (m, 1H, Ar-H); 6,62-6,57 (m, 2H, Ar-H); 6,05 (s широкий, 2H, NH₂); 3,87-3,76 (m, 1H, CH); 3,75-3,67 (m, 2H, NCH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,90-1,78 (широкий, 2H, CH₂); 1,58-1,44 (широкий, 2H, CH₂).

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-метилбензолсульфонамід (18)
Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-метилбензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 1%.

[M+H]⁺: 473,2.

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-пропілбензолсульфонамід (19)
Вказану в заголовку сполуку готували з 3-(3-(4-(N-пропілсульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидаміду відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 13%.

[M+H]⁺: 501,3.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,77-9,27 (m широкий, 3H, NH); 7,86 (широкий, 1H, Ar-H); 7,66-7,46 (m, 6H, NH+Ar-H); 7,32 (m, 1H, Ar-H); 7,18-7,13 (m, 1H, Ar-H); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,65-2,57 (m, 2H, CH₂); 1,58-1,44 (широкий, 2H, CH₂); 1,36-1,20 (m, 4H, 2CH₂); 0,84 (t, 3H, J=7,3 Гц, CH₃); 0,72 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N,N-біс(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід (20)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N,N-біс(2-гідроксіетил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 18%.

[M+H]⁺: 547,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,81 (широкий, 2H, NH); 9,48 (широкий, 1H, NH); 7,97 (широкий, 1H, Ar-H); 7,79-7,57 (m, 6H, Ar-H); 7,29-7,24 (m, 1H, Ar-H); 3,55 (t, 4H, J=6,3 Гц, 2CH₂); 3,18 (t, 4H, J=6,3 Гц, 2CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,68-1,56 (широкий, 2H, CH₂); 1,43-1,31 (m, 2H, CH₂); 0,95 (t, 3H, J=7,3 Гц, CH₃).

1-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)сечовина (21)

Вказану в заголовку сполуку готували з 1-(3-ціанофеніл)-3-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)сечовини відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 72%.

[M+H]⁺: 529,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,83-9,13 (широкий, 3H, 3NH); 7,90 (широкий, 1H, Ar-H); 7,80-7,56 (m, 6H, Ar-H); 7,28-7,22 (m, 1H, Ar-H); 3,67 (m, 4H, 2CH₂); 2,89 (m, 4H, 2CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,60-1,42 (широкий, 2H, CH₂); 1,41-1,28 (m, 2H, CH₂); 0,93 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(7-хлорхінолін-4-іл)бензолсульфонамід (22)

Вказану в заголовку сполуку готували з N-(7-хлорхінолін-4-іл)-4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 25%.

[M+H]⁺: 620,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,78-9,59 (широкий, 2H, 2NH); 8,38 (d, 1H, J=8,9 Гц, Quin-H); 8,26 (s, 1H, NH); 8,14 (d, 1H, J=6,1 Гц, Quin-H); 7,83 (m, 1H, Ar-H); 7,72 (m, 2H, Ar-H); 7,64 (d, 1H, J=2,1 Гц, Quin-H); 7,62-7,46 (m, 4H, Ar-H); 7,33 (dd, 1H, J=8,9 Гц, 2,2 Гц, Quin-H); 7,13 (m, 1H, Ar-H); 6,91 (d, 1H, J=6,1 Гц, Quin-H); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,46-1,22 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамід (23)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

5 Вихід: 16,5%.

$[M+H]^+$: 614,2.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,10-9,31 (широкий, 3H, 3NH); 7,82-7,48 (m, 9H, Ar-H); 7,25-7,16 (m, 3H, Ar-H); 7,15 (s широкий, 2H, NH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,33 (t, 2H, J=7,2 Гц, CH₂); 1,46-1,22 (2m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

10 метил 4-(іміно(3-(4-(N-(4-сульфамойлфеніл)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (24)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту метил піперазин-1-карбоксилату як вторинного аміну та 1 еквіваленту DIEA як основи. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

15 Вихід: 5,3%.

$[M+H]^+$: 616,0.

4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл) бензолсульфонамід (25)

20 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту морфоліну як вторинного аміну та 0,5 еквіваленту DIEA як основи. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 31,6%.

25 $[M+H]^+$: 559,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,69-9,10 (широкий, 3H, 3NH); 8,44 (широкий, 1H, NH); 7,81 (m, 1H, Ar-H); 7,75-7,59 (m, 7H, Ar-H); 7,49 (m, 1H, Ar-H); 7,22-7,08 (m, 5H, Ar-H+NH₂); 3,73 (широкий, 4H, 2CH₂); 3,54 (широкий, 4H, 2CH₂); сигнал води заважає цим двом сигналам.

4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)

30 бензолсульфонамід (26)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту 1-метилпіперазину як вторинного аміну та 1 еквіваленту DIEA як основи. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

35 Вихід: 33,8%.

$[M+H]^+$: 572,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,45 (широкий, 1H, NH); 10,34 (широкий, 1H, NH); 8,21 (s, 1H, NH); 7,77-7,60 (m, 8H, Ar-H); 7,51 (m, 1H, Ar-H); 7,27-7,21 (m, 2H, Ar-H); 7,19-7,12 (m, 3H, Ar-H+NH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,23 (s, 3H, CH₃).

40 4-(3-(3-(іміно(4-оксопіперидин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (27)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів обох 4-піперидону як вторинного аміну та DIEA як основи. Продукт очищали спочатку за допомогою препаративної ВЕРХ та на завершення за допомогою препаративної ТШХ (елюент: петролейний ефір/ДХМ/MeOH 2:3:1, що містить 2% 7 M NH₃ розчину в MeOH).

45 Вихід: 3%.

$[M+H]^+$: 585,2.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,69 (широкий, 1H, NH); 9,62 (широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,92 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,52 (m, 8H, Ar-H); 7,46-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,30-7,23 (m, 3H, Ar-H+NH₂); 4,03 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); 3,82 (широкий, 4H, 2CH₂); 2,64 (широкий, 4H, 2CH₂).

4-(3-(3-(4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (28)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,2 еквівалентів 2-(піперазин-1-іл)етанолу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ (елюент: петролейний ефір/ДХМ/MeOH 2:3:1, що містить 2% 7 M NH₃ розчину в MeOH).

Вихід: 2%.

$[M+H]^+$: 616,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 10,12 (широкий, 1H, NH); 10,05 (широкий, 1H, NH); 8,09 (t, 1H, J=6,2 Гц, NH); 7,79-7,62 (m, 8H, Ar-H); 7,53 (m, 1H, Ar-H); 7,47-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,29 (s широкий, 2H, NH₂); 7,19-7,15 (m, 1H, Ar-H); 4,47 (t, 1H, J=5,3 Гц, OH); 4,03 (d, 2H, J=6,0 Гц, CH₂); 3,51 (m, 2H, OCH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,59 (широкий, 4H, 2CH₂).

5 4-(3-(3-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (29)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 4-піперидинілметанолу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 40%.

[M+H]⁺: 601,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,61 (широкий, 1H, NH); 9,54 (широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,2 Гц, NH); 7,83 (m, 1H, Ar-H); 7,79-7,41 (m, 11H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,20-7,16 (m, 1H, Ar-H); 4,57 (t, 1H, J=5,1 Гц, OH); 4,03 (d, 2H, J=6,1 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,89-1,70 (широкий, 3H, CH+CH₂); 1,40-1,20 (широкий, 2H, CH₂).

15 N-етил-N-(2-гідроксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидамід (30)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,1 еквівалентів 2-(етиламіно)етанолу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 7%.

[M+H]⁺: 575,1.

25 4-(3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (31)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,1 еквівалентів тіоморфоліну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ (елюент ДХМ/МеОН 8:2).

Вихід: 28%.

[M+H]⁺: 589,0.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,74 (широкий, 1H, NH); 9,67 (широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,87 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,51 (m, 8H, Ar-H); 7,46-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,24-7,20 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,85-2,80 (m, 4H, 2CH₂).

35 N,N-біс(2-метоксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидамід (32)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,1 еквівалентів біс(2-метоксіетил)аміну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 11%.

[M+H]⁺: 619,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,62 (широкий, 1H, NH); 9,56 (широкий, 1H, NH); 8,07 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,79-7,41 (m, 13H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,14-7,11 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); 3,82-3,48 (широкий, 8H, 4CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів.

45 1-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)-феніл)уреїдо)феніл)метил)піперидин-4-карбоксамід (33)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів піперидин-4-карбоксамідом як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 40%.

[M+H]⁺: 614,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,63 (широкий, 1H, NH); 9,56 (широкий, 1H, NH); 8,08 (широкий, 1H, NH); 7,84 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,42 (m, 10H, Ar-H); 7,32 (широкий, 1H, NH₂); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,21-7,18 (m, 1H, Ar-H); 6,87 (широкий, 1H, NH₂); 4,04-4,02 (широкий, 2H, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,92-1,62 (широкий, 4H, Ar-H).

55 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (34)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил) бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 1,1 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 21%.

5 $[M+H]^+$: 628,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,81 (широкий, 1H, NH); 9,77 (широкий, 1H, NH); 9,44 (широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,93 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,53 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,64-1,53 (широкий, 2H, CH₂); 1,33 (m, 2H, CH₂); 0,91 (t, 3H, J=7,3 Гц, CH₃).

10 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(2,3,6-трифторбензил) бензолсульфонамід (35)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(2,3,6-трифторбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 3 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід (8%)

15 $[M+H]^+$: 603,2.

20 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 11,00 (широкий, 1H, NH); 10,97 (широкий, 1H, NH); 8,03 (широкий, 1H, NH); 7,83 (m, 1H, Ar-H); 7,74-7,63 (m, 5H, Ar-H); 7,51-7,33 (m, 2H, Ar-H); 7,13-7,00 (m, 2H, Ar-H); 4,02 (широкий, 2H, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,33 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,23 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

N-бензил-4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо) бензолсульфонамід (36)

Вказану в заголовку сполуку готували з N-бензил-4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 3 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 6%.

25 $[M+H]^+$: 549,2.

30 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 11,28-11,14 (широкий, 2H, 2NH); 8,52 (s широкий, 1H, NH); 7,94-7,87 (широкий, 1H, NH); 7,83 (m, 1H, Ar-H); 7,75-7,67 (m, 5H, Ar-H); 7,47 (m, 1H, Ar-H); 7,32-7,19 (m, 5H, Ar-H); 7,11-7,07 (m, 1H, Ar-H); 3,95 (s широкий, 2H, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,33 (m, 2H, CH₂); 1,46-1,23 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

35 4-(3-(3-((4-етилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил) бензолсульфонамід (37)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 1,5 еквівалентів 1-етилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі.

Вихід: 30%.

40 $[M+H]^+$: 600,1.

4-(3-(3-(іміно(4-пропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил) бензолсульфонамід (38)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-пропілпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 30%.

45 $[M+H]^+$: 614,1.

50 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,80 (s широкий, 1H, NH); 9,75 (s широкий, 1H, NH); 9,70 (s широкий, 1H, NH); 9,45 (s широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,93 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,62 (m, 7H, Ar-H); 7,56 (m, 1H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,70-1,58 (m широкий, 2H, CH₂); 0,92 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH₃).

55 4-(3-(3-((4-алілпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил) бензолсульфонамід (39)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 5 еквівалентів 1-алілпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 3%.

$[M+H]^+$: 612,1.

4-(2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)гідразиніл)бензолсульфонамід (40)

5 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(2-(4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)фенілсульфоніл)гідразиніл)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 10%.

$[M+H]^+$: 629,1.

10 2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)ізоіндолін-5-сульфонамід (41)

Вказану в заголовку сполуку готували з 2-(4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)фенілсульфоніл)ізоіндолін-5-сульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 3 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 12%.

$[M+H]^+$: 640,2.

20 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 11,37-11,17 (широкий, 2H, 2NH), 7,81-7,87 (m, 7H, Ar-H); 7,50-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,12-7,09 (m, 1H, Ar-H); 4,64-4,59 (m, 4H, 2CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,33 (m, 2H, CH₂); 1,45-1,22 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(1-(4-сульфамойлфеніл)етил)бензолсульфонамід (42)

25 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(1-(4-сульфамойлфеніл)етил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів н-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 8%.

$[M+H]^+$: 642,2.

30 4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (43)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів морфоліну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 38%.

$[M+H]^+$: 573,1.

40 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,81 (s широкий, 1H, NH); 9,74 (s широкий, 1H, NH); 9,37 (широкий, 1H, NH); 8,07 (t, 1H, J=6,2 Гц, NH); 7,85 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,62 (m, 7H, Ar-H); 7,55-7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,28-7,18 (m, 3H, NH₂+Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,0 Гц, CH₂); 3,74-3,72 (m широкий, 4H, 2CH₂); 3,54-3,58 (m широкий, 4H, 2CH₂).

4-(3-(3-(іміно(1,1-діоксидотіоморфолін)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (44)

45 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 1,5 еквівалентів 1,1-діоксидотіоморфоліну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 13%.

$[M+H]^+$: 621,1.

50 4-(3-(3-(іміно(4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (45)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів 1-(піридин-4-ілметил)піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 11%.

$[M+H]^+$: 663,2.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,63-9,52 (широкий, 3H, 3NH), 9,25 (широкий, 1H, NH); 8,67-8,65 (m, 2H, Pyr-H); 8,09 (t, 1H, J=6,1 Гц, NH); 7,88 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,52 (m, 10H, Ar-H+Pyr-H); 7,46-7,41 (m,

2H, Ar-H); 7,30 (широкий, 2H, NH₂); 7,22-7,18 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,80-2,57 (m, 4H, 2CH₂).

4-(3-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (46)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів піролідину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 16%.

[M+H]⁺: 557,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,51 (s широкий, 1H, NH); 9,42 (s широкий, 1H, NH); 9,26 (широкий, 1H, NH); 8,75 (s широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,4 Гц, NH); 7,90 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,41 (m, 10H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); 3,56 (t, 2H, J=6,9 Гц, CH₂); 3,41 (t, 2H, J=6,7 Гц, CH₂); 2,11-1,84 (m, 4H, 2CH₂).

N-(2-(діетиламіно)етил)-N-метил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензімідамід (47)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів N¹,N¹-діетил-N²-метилетан-1,2-діаміну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 12%.

[M+H]⁺: 616,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,87-9,17 (дуже широкий, 4H, 4NH), 8,09 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,96 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,55 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,07 (m широкий, 6H, 2CH₃).

4-(3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (48)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,3 еквівалентів 4-гідрокси-піперидину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 42%.

[M+H]⁺: 587,1.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,67 (s, 1H, NH); 9,61 (s, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,86 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,51 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,42 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,21-7,18 (m, 1H, Ar-H); 4,95 (d широкий, 1H, J=3,4 Гц, OH); 4,03 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); 3,90-3,83 (m широкий, 1H, CH); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,94-1,48 (широкий, 4H, 2CH₂).

4-(3-(3-((3-(диметиламіно)піролідін-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (49)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів N,N-диметилпіролідін-3-аміну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 9%.

[M+H]⁺: 600,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 9,80-9,55 (широкий, 3H, 3NH), 9,04 (широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,4 Гц, NH); 7,94 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,51 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); 3,84-3,54 (широкий, 4H, 2CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 2,84-2,70 (широкий, 6H, 2CH₃); 2,37-2,01 (широкий, 2H, CH₂).

4-(3-(3-(іміно(2-(піролідін-1-іл)метил)піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (50)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів 1-(піролідін-2-іл)метил)піролідину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 12%

[M+H]⁺: 640,2.

трет-бутил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (51)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів трет-бутил піперазин-1-карбоксилату як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

5 Вихід: 15%.

$[M+H]^+$: 672,2.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,58 (s широкий, 1H, NH); 9,52 (s широкий, 1H, NH); 9,45 (широкий, 1H, NH); 9,22 (s широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,4 Гц, NH); 7,89 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,41 (m, 10H, Ar-H); 7,28 (s широкий, 2H, NH₂); 7,23-7,20 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); 3,74 (m широкий, 2H, CH₂); 3,63 (m широкий, 2H, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,42 (s, 9H, 3CH₃).

4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (52)

15 Вказану в заголовку сполуку отримували після видалення трет-бутил-карбоксилатної групи зі сполуки 51. 60 мг N-захищеної сполуки розчиняли в 5 мл тетрагідрофурану та 5 мл 4 М HCl в діоксані дуже повільно додавали при перемішуванні при 0°C. Через 2 години перемішування при кт, розчинник видаляли. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 85%.

$[M+H]^+$: 572,1.

20 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,83-9,41 (дуже широкий, 4H, 4NH); 8,09 (t, 1H, J=6,4 Гц, NH); 7,93 (широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,53 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,29 (s широкий, 2H, NH₂); 7,27-7,23 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); 3,95 (m широкий, 2H, CH₂); 3,58 (m широкий, 2H, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів.

4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (53)

25 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів N-метил-піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

30 Вихід: 12%.

$[M+H]^+$: 586,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,79 (s широкий, 1H, NH); 9,66 (s широкий, 1H, NH); 9,61 (широкий, 1H, NH); 9,44 (s широкий, 1H, NH); 8,09 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,93 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,54 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,29 (s широкий, 2H, NH₂); 7,24-7,21 (m, 1H, Ar-H); 4,04 (d, 2H, J=6,2 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів.

4-(3-(3-(іміно(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (54)

40 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,5 еквівалентів 1-ізопропілпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 3%.

$[M+H]^+$: 614,2.

4-(3-(3-(іміно(4-пентилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (55)

45 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалентів n-пентилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

50 Вихід: 13%.

$[M+H]^+$: 642,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,75 (дуже широкий, 1H, NH); 9,54 (широкий, 1H, NH); 9,50 (широкий, 1H, NH); 9,40 (дуже широкий, 1H, NH); 8,08 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,92 (широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,53 (m, 8H, Ar-H); 7,44-7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,27 (широкий, 2H, NH₂); 7,25-7,20 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,3 Гц, CH₂); сигнал води частково перекриває групу сигналів; 1,65-1,53 (широкий, 2H, CH₂); 1,35-1,24 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=6,8 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-гептилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (56)

60 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1,5

еквівалентів н-гептилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 10%.

$[M+H]^+$: 670,1.

5 4-(3-(3-((4-ацетилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (57)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту 1-(піперазин-1-іл)етанолу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 14%.

$[M+H]^+$: 614,1.

10 4-(3-(3-(іміно(4-пропіонілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (58)

15 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту 1-(піперазин-1-іл)пропан-1-олу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 16%.

$[M+H]^+$: 628,0.

20 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,52 (дуже широкий, 2H, 2NH); 9,38 (широкий, 1H, NH); 8,05 (t широкий, 1H, NH); 7,85 (широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,66 (m, 7H, Ar-H); 7,54-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,29 (широкий, 2H, NH₂); 7,19-7,14 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d широкий, 2H, CH₂); 3,67-3,50 (широкий, 8H, 4H₂); 2,35 (q, 2H, J=7,4 Гц, CH₂); 1,00 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH₃).

25 4-(3-(3-(іміно(4-пентаноїлпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (59)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту 1-(піперазин-1-іл)пентан-1-олу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 9%.

$[M+H]^+$: 656,0.

30 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,05-9,32 (дуже широкий, 4H, 4NH); 8,07 (t, 1H, J=6,3 Гц, NH); 7,85 (широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,62 (m, 7H, Ar-H); 7,57-7,51 (m, 1H, Ar-H); 7,46-7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,29 (широкий, 2H, NH₂); 7,23-7,19 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=5,9 Гц, CH₂); 3,69-3,52 (широкий, 8H, 4H₂); 2,33 (t, 2H, J=7,4 Гц, CH₂); 1,49 (m, 2H, 7,4 Гц, CH₂); 1,30 (m, 2H, 7,4 Гц, CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH₃).

метил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо) феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (60)

40 Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту метил піперазин-1-карбоксилату як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 13%.

$[M+H]^+$: 630,1.

45 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,87 (s широкий, 1H, NH); 10,81 (s широкий, 1H, NH); 8,05 (t широкий, 1H, NH); 7,85 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,77-7,69 (m, 7H, Ar-H); 7,53-7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (широкий, 2H, NH₂); 7,17-7,13 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d широкий, 2H, CH₂); 3,63 (s, 3H, CH₃); сигнал води перекриває групу сигналів.

50 етил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (61)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2 еквівалент етил піперазин-1-карбоксилату як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 8%.

$[M+H]^+$: 644,1.

60 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,61-9,21 (дуже широкий, 4H, 4NH); 8,08 (t, 1H, NH); 7,89-7,87 (m, 1H, Ar-H); 7,77-7,52 (m, 8H, Ar-H); 7,45-7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,28 ((широкий, 2H, NH₂); 7,24-7,20 (m, 1H, Ar-H); 4,12-4,02 (m, 4H, CH₂+OCH₂); 3,82-3,40 (широкий, 8H, 4CH₂); 1,20 (t, 3H, J=7,1 Гц, CH₃).

пропіл 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (62)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 1 еквіваленту пропіл піперазин-1-карбоксилату. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід (5%)

$[M+H]^+$: 658,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 11,06-10,71 (s широкий, 2H, 2NH); 8,03 (t, 1H, J=6,1 Гц, NH); 7,85-7,81 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,77-7,66 (m, 7H, Ar-H); 7,51-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,29 (широкий, 2H, NH₂); 7,14-7,10 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (d, 2H, J=6,0 Гц, CH₂); 3,98 (t, 2H, J=6,6 Гц, OCH₂); сигнал води перекриває групу сигналів; 1,59 (m, 2H, CH₂); 0,89 (t, 3H, J=7,4 Гц, CH₃).

4-(3-(3-((4-бутил-3-оксопіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (63)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 1-бутилпіперазин-2-ону як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 35%.

$[M+H]^+$: 642,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,59 (дуже широкий, 2H, 2NH); 8,06 (t широкий, 1H, NH); 7,85-7,82 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,77-7,66 (m, 7H, Ar-H); 7,54-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,29 (s широкий, 2H, NH₂); 7,18-7,13 (m, 1H, Ar-H); 4,16 (широкий, 1H, CO-CH₂-N); 4,03 (d широкий, 2H, CH₂); 3,68-3,44 (широкий, 4H, 2CH₂); 3,35 (t, 2H; J=7,2 Гц, CH₂); сигнал води перекриває групу сигналів; 1,54-1,21 (m, 4H, 2CH₂); 0,90 (t, 3H; J=7,3 Гц, CH₃).

N,N-диметил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидамід (64)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів N,N-диметиламіну як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 54%.

$[M+H]^+$: 531,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,90 (s широкий, 1H, 1NH); 10,85 (s широкий, 1H, 1NH); 10,85 (s широкий, 1H, 1NH); 9,14 (широкий, 1H, NH); 8,05 (t широкий, 1H, NH); 7,83 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,68 (m, 7H, Ar-H); 7,54-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (s широкий, 2H, NH₂); 7,16-7,11 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (широкий, 2H, CH₂); 3,11 (s широкий, 6H, 2CH₃).

4-(3-(3-((4-(2-ціаноетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (65)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 3-піперазинопропіонітрилу як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 57%.

$[M+H]^+$: 625,1.

4-(3-(3-((4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (66)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 1-(циклопропілметил)піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 57%.

$[M+H]^+$: 625,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6): 11,52 (s, 1H, 1NH); 11,50 (s широкий, 1H, 1NH); 8,03 (t широкий, 1H, NH); 7,86 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,79-7,67 (m, 7H, Ar-H); 7,52-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (s широкий, 2H, NH₂); 7,14-7,09 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (широкий, 2H, CH₂); 3,57 (широкий, 4H, 2CH₂); 2,60 (широкий, 4H, 2CH₂); 2,26 (d, 2H, J=6,6 Гц, CH₂); 0,84 (m, 1H, CH); 0,47 (m, 2H, CH₂); 0,09 (m, 2H, CH₂).

4-(3-(3-((4-(1,3-діоксолан-2-іл)метил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (67)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2

еквівалентів 1-(1,3-діоксолан-2-ілметил)піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 43%.

$[M+H]^+$: 658,1.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): 11,53 (s, 1H, 1NH); 11,49 (s широкий, 1H, 1NH); 8,02 (t широкий, 1H, NH); 7,83 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,78-7,67 (m, 7H, Ar-H); 7,50-7,40 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (s широкий, 2H, NH₂); 7,11-7,06 (m, 1H, Ar-H); 4,93 (t, 1H, J=4,4 Гц, CH); 4,02 (широкий, 2H, CH₂); 3,90-3,74 (m, 4H, 2CH₂); 3,51 (широкий, 4H, 2CH₂); 2,65 (широкий, 4H, 2CH₂); 2,57 (d, 2H, J=4,4 Гц, CH₂).

4-(3-(3-(іміно(4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (68)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 1-(тетрагідро-2-фурилметил)піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 48%.

$[M+H]^+$: 656,1.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): 11,38 (s, 1H, 1NH); 11,35 (s широкий, 1H, 1NH); 8,03 (t широкий, 1H, NH); 7,85 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,77-7,67 (m, 7H, Ar-H); 7,52-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (s широкий, 2H, NH₂); 7,13-7,09 (m, 1H, Ar-H); 4,02 (широкий, 2H, CH₂); 3,98-3,90 (m, 1H, CH); 3,77-3,50 (група сигналів, 6H, OCH₂+2iprCH₂); ДМСО сигнал перекриває групу сигналів; 1,98-1,41 (група мультиплетів, 4H, 2CH₂).

4-(3-(3-(іміно(4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (69)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів 1-(2-метоксіетил)піперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 41,5%.

$[M+H]^+$: 630,1.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): 11,43 (s, 1H, 1NH); 11,40 (s широкий, 1H, 1NH); 8,03 (t широкий, 1H, NH); 7,85 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,78-7,67 (m, 7H, Ar-H); 7,52-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,30 (s широкий, 2H, NH₂); 7,13-7,09 (m, 1H, Ar-H); 4,03 (широкий, 2H, CH₂); 3,55 (широкий, 4H, 2CH₂); 3,45 (t, 2H, J=5,6 Гц, OCH₂); 3,23 (s, 3H, CH₃); 2,62-2,53 (широкий+q, 6H, 3CH₂).

5-((4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфонамідо)метил)тіофен-2-сульфонамід (70)

Вказану в заголовку сполуку готували з 5-((4-(3-(3-ціанофеніл)уреїдо)фенілсульфонамідо)метил)тіофен-2-сульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 2,2 еквівалентів *n*-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 58%.

$[M+H]^+$: 634,1.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): 11,22 (s, 1H, 1NH); 11,17 (s широкий, 1H, 1NH); 8,23 (широкий, 1H, NH); 7,84 (m широкий, 1H, Ar-H); 7,76-7,47 (m, 8H, NH₂+6 Ar-H); 7,33 (d, 1H, J=3,7 Гц, CH); 7,14-7,10 (m, 1H, Ar-H); 6,91 (d, 1H, J=3,7 Гц, CH); 4,17 (широкий, 2H, CH₂); 3,55 (широкий, 4H, 2CH₂); ДМСО сигнал перекриває групу сигналів; 2,34 (t, 2H, J=7,2 Гц, CH₂); 1,46-1,23 (m, 4H, 2CH₂); 0,88 (t, 3H, J=7,2 Гц, CH₃).

4-(3-(4-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід (71)

Вказану в заголовку сполуку готували з 4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамідом відповідно до Процедури С та при використанні 3 еквівалентів *n*-бутилпіперазину як вторинного аміну. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 2,4%.

$[M+H]^+$: 628,1.

метил 4-((ацетиліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (72)

100 мг сполуки 60 розчиняли в 2 мл ДХМ/ДМФА 1:1 розчину, що містить 2 екв. DIEA. При перемішуванні та при 0°C, 6 екв. ацетилхлориду додавали порціями протягом 30 хвилин. Розчин перемішували протягом ночі при кт, потім додавали воду та утворювався осад. Осад

відділяли та вказану в заголовку сполуку отримували після очищення шляхом препаративної ВЕРХ.

Вихід: 19 %.

$[M+H]^+$: 672,2.

5

метил

4-((октаноїліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (73)

Вказану в заголовку сполуку отримували, як описано для сполуки 72, та при використанні 4 екв. октаноїлхлориду. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 1 %.

$[M+H]^+$: 756,3.

10

метил

4-((гідроксііміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат (74)

Вказану в заголовку сполуку отримували за допомогою Процедури D, використовуючи як вихідну речовину 3-нітробензальдегід та при використанні 1 екв. 4-(амінометил)бензолсульфонамід як кінцевий аміно реагент. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ

15

Вихід: 1% (сумарний для 6 стадій)

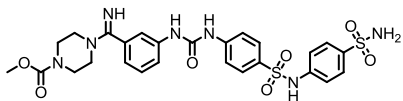
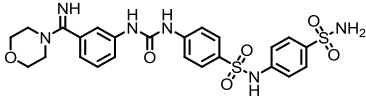
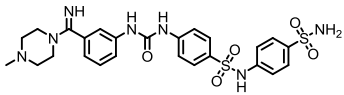
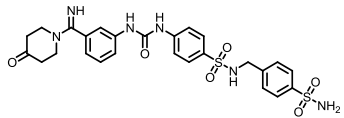
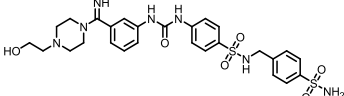
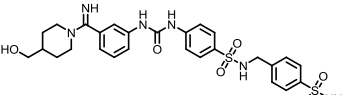
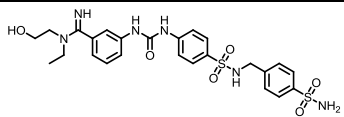
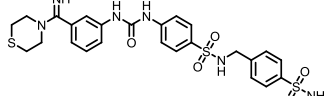
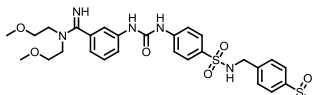
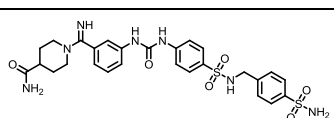
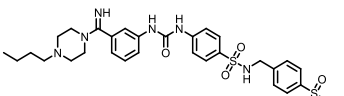
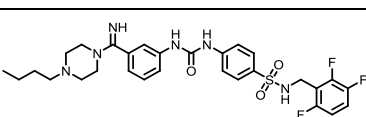
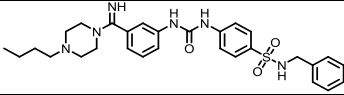
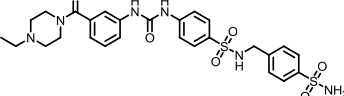
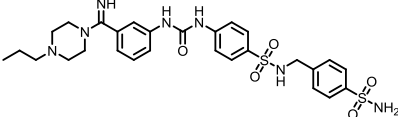
$[M+H]^+$: 646,2.

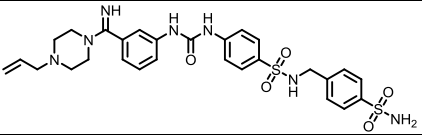
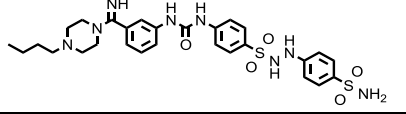
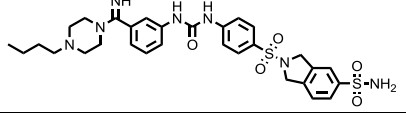
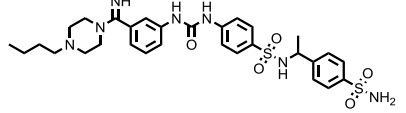
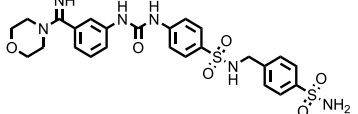
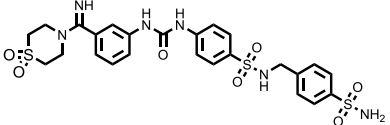
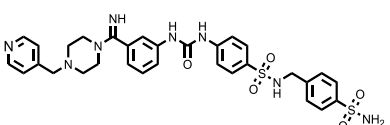
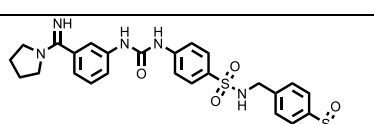
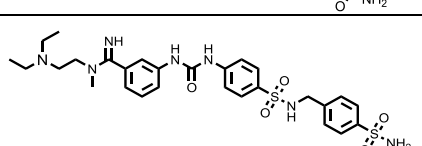
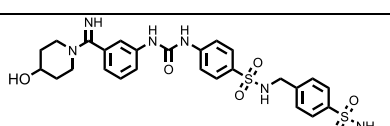
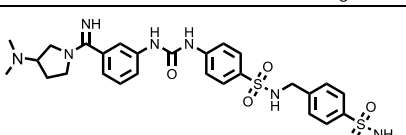
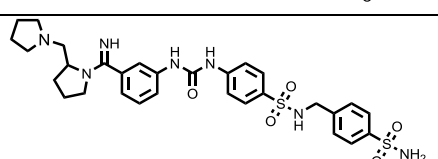
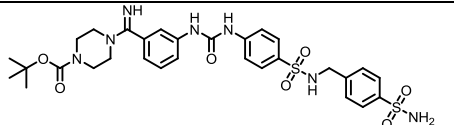
Таблиця 1

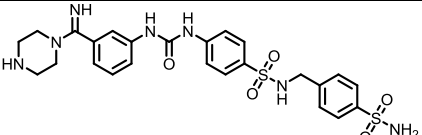
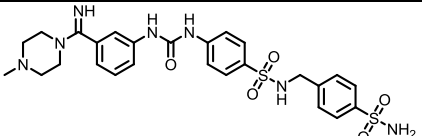
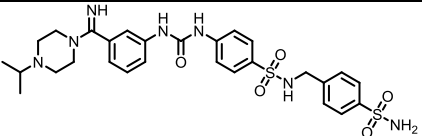
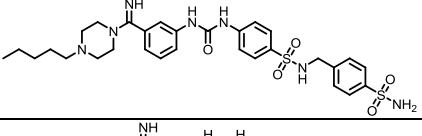
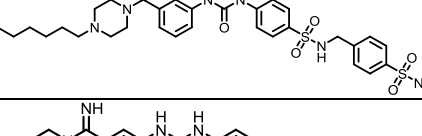
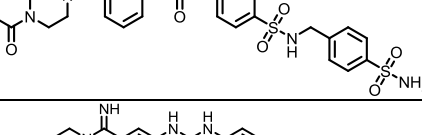
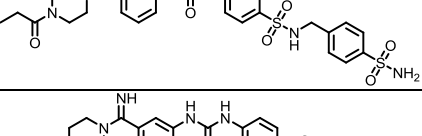
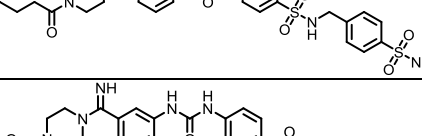
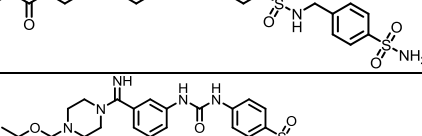
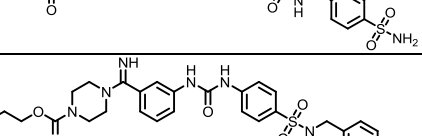
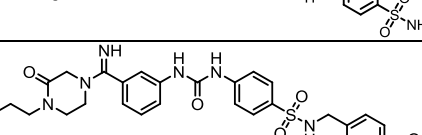
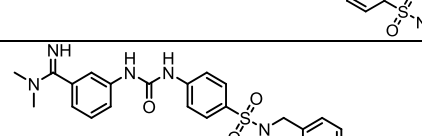
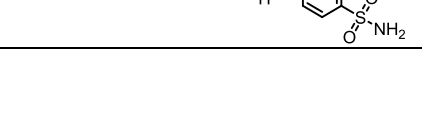
Приклади сполук формули (I) відповідно до даного винаходу включають, але не обмежуючись лише ними, наступні сполуки:

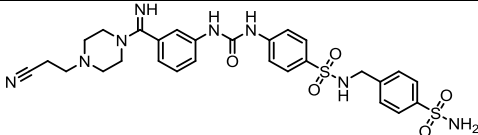
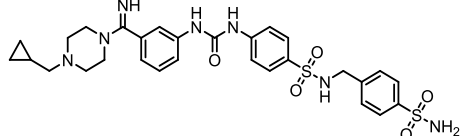
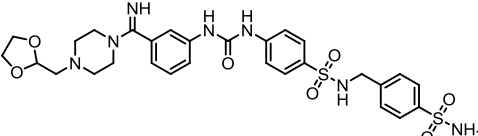
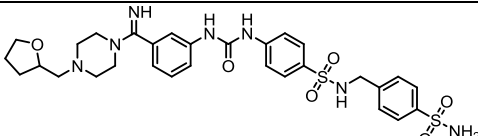
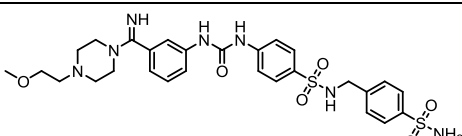
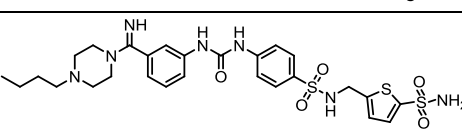
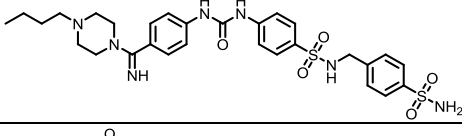
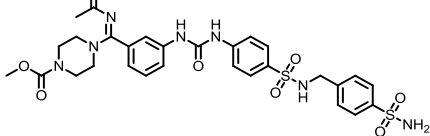
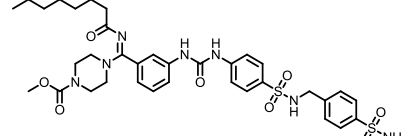
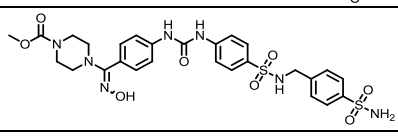
| № | Структура | Назва | PX/ MC $[M+H]^+$ |
|---|-----------|---|------------------------|
| 1 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід | 459,1 |
| 2 | | 4-(3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід | 418,0 |
| 3 | | 4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід | 403,0 |
| 4 | | 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина | 599,1 |
| 5 | | 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина | 557,0 |
| 6 | | 1-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина | 510,1 |
| 7 | | 1-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина | 494,0 |
| 8 | | 1-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина | 523,1 |

| | | | |
|----|--|---|-----------|
| 9 | | 1-(3-(іміно(тіазолідин-3-іл)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина | 512, 1 |
| 10 | | 1-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(4-нітрофенілсульфоніл)феніл)сечовина | 524, 1 |
| 11 | | 1-(4-(4-хлорфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина | 513, 0 |
| 12 | | 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина | 570, 9 |
| 13 | | 3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)-N,N-біс(2-метоксіетил)бензімідамід | 589, 1 |
| 14 | | 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)сечовина | 559, 0 |
| 15 | | 1-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(іміно(піролідин-1-іл)метил)феніл)сечовина | 527, 0 |
| 16 | | 1-((3-(3-(4-(4-бромфенілсульфоніл)феніл)уреїдо)феніл)(іміно)метил)піперидин-4-карбоксамід | 584, 0 |
| 17 | | 1-(4-(4-амінофенілсульфоніл)феніл)-3-(3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)сечовина | 494, 1 |
| 18 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-метилбензолсульфонамід | 473, 2 |
| 19 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-пропілбензолсульфонамід | 501, 3 |
| 20 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N,N-біс(2-гідроксіетил)бензолсульфонамід | 547, 2 |
| 21 | | 1-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)-3-(4-(морфоліносульфоніл)феніл)сечовина | 529, 2 |
| 22 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(7-хлорхінолін-4-іл)бензолсульфонамід | 620, 2 |
| 23 | | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамоїлфеніл)бензолсульфонамід | 614, 2 |

| | | | |
|----|---|---|-----------|
| 24 |  | метил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлфеніл)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 616, 0 |
| 25 |  | 4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамід | 559, 1 |
| 26 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензолсульфонамід | 572, 1 |
| 27 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-оксопіперидин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 585, 2 |
| 28 |  | 4-(3-(3-((4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 616, 1 |
| 29 |  | 4-(3-(3-((4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 601, 1 |
| 30 |  | N-етил-N-(2-гідроксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензімідамід | 575, 1 |
| 31 |  | 4-(3-(3-(іміно(тіоморфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 589, 0 |
| 32 |  | N,N-біс(2-метоксіетил)-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензімідамід | 619, 1 |
| 33 |  | 1-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)-феніл)уреїдо)феніл)метил)піперидин-4-карбоксамід | 614, 1 |
| 34 |  | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 628, 1 |
| 35 |  | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(2,3,6-трифторбензил)бензолсульфонамід | 603, 2 |
| 36 |  | N-бензил-4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)бензолсульфонамід | 549, 2 |
| 37 |  | 4-(3-(3-((4-етилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 600, 1 |
| 38 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-пропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 614, 1 |

| | | | |
|----|---|--|-----------|
| 39 |  | 4-(3-(3-((4-алілпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 612, 1 |
| 40 |  | 4-(2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)гідразиніл)бензолсульфонамід | 629, 2 |
| 41 |  | 2-(4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфоніл)ізоіндолін-5-сульфонамід | 640, 2 |
| 42 |  | 4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(1-(4-сульфамойлфеніл)етил)бензолсульфонамід | 642, 2 |
| 43 |  | 4-(3-(3-(іміно(морфоліно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 573, 1 |
| 44 |  | 4-(3-(3-((1,1-діоксидотіоморфоліно)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 621, 1 |
| 45 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-(піридин-4-ілметил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 663, 2 |
| 46 |  | 4-(3-(3-(іміно(піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 557, 1 |
| 47 |  | N-(2-(діетиламіно)етил)-N-метил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензімідамід | 616, 2 |
| 48 |  | 4-(3-(3-((4-гідроксипіперидин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 587, 1 |
| 49 |  | 4-(3-(3-((3-(диметиламіно)піролідін-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 600, 2 |
| 50 |  | 4-(3-(3-(іміно(2-(піролідін-1-ілметил)піролідін-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 640, 2 |
| 51 |  | трет-бутил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 672, 2 |

| | | | |
|----|---|--|-----------|
| 52 |  | 4-(3-(3-(іміно(піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 572, 1 |
| 53 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-метилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 586, 1 |
| 54 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-ізопропілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 614, 2 |
| 55 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-пентилпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 642, 1 |
| 56 |  | 4-(3-(3-((4-гептилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 670, 1 |
| 57 |  | 4-(3-(3-((4-ацетилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 614, 1 |
| 58 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-пропіонілпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 628, 0 |
| 59 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-пентаноїлпіперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 656, 0 |
| 60 |  | метил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 630, 1 |
| 61 |  | етил 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 644, 1 |
| 62 |  | пропіл 4-(іміно(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 658, 1 |
| 63 |  | 4-(3-(3-((4-бутил-3-оксопіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 642, 1 |
| 64 |  | N,N-диметил-3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)бензимидамід | 531, 1 |

| | | | |
|----|---|--|------------|
| 65 |  | 4-(3-(3-((4-(2-ціаноетил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 625, 1 |
| 66 |  | 4-(3-(3-((4-(циклопропілметил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 626, 1 |
| 67 |  | 4-(3-(3-((4-((1,3-діоксолан-2-іл)метил)піперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 658, 1 |
| 68 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 656, 1 |
| 69 |  | 4-(3-(3-(іміно(4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 630, 1 |
| 70 |  | 5-((4-(3-(3-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)фенілсульфонамід)тіофен-2-сульфонамід | 634, 1 |
| 71 |  | 4-(3-(4-((4-бутилпіперазин-1-іл)(іміно)метил)феніл)уреїдо)-N-(4-сульфамойлбензил)бензолсульфонамід | 628, 1 |
| 72 |  | метил 4-((ацетиліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 672, 2. |
| 73 |  | метил 4-((октаноїліміно)(3-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 756, 3 |
| 74 |  | метил 4-((гідроксііміно)(4-(3-(4-(N-(4-сульфамойлбензил)сульфамойл)феніл)уреїдо)феніл)метил)піперазин-1-карбоксилат | 646, 2 |

Дослідження in vitro

Активність проти плазмодіїв по відношенню до Dd2 штаму Plasmodium falciparum

- Для визначення активності проти плазмодіїв сполук, описаних вище, використовували полірезистентний Dd2 штам Plasmodium falciparum. Вимірювали інкорпорацію [8-³H]гіпоксантину в паразитичні нуклеїнові кислоти. Плазмодії інкубували при 0,3% паразитемії та гематокриту еритроцитів 2,5% в присутності різних концентрацій сполук в кінцевому об'ємі 200 мкл. Застосовуване середовище представляло собою RPMI 1640, що містило 10% обробленої нагріванням сироватки крові людини та 3 мг/л гентаміцину. При інкубаціях, концентрації сполук змінювалися від 0,001 до 100 мкМ. Через 48 годин, кожну партію обробляли за допомогою 50 мкл [8-³H]гіпоксантину (1 мКи/мл) та інкубували додатково протягом 18 годин. Клітини відфільтровували, промивали та суспендували в 20 мкл сцинтиляційної рідини. Після того визначали кількість радіоактивного гіпоксантину, абсорбованого паразитами, використовуючи

- сцинтиляційний лічильник. Результати представляли графічно та визначали значення IC_{50} , використовуючи підбрану функцію. Значення IC_{50} , 'константа інгібування, вказувала значення в мкмоль/л, при якій відбувалося інгібування росту паразитів на 50% (R.E. Desjardins, та ін., Antimicrobiol. Agent Chemother. 16, стор. 710-718, 1979; J. D. Chulay, та ін., Exp.Parasitol. 55, стор. 138–146, 1983). В таблиці 2, антималярійна активність визначена наступним чином: A: IC_{50} значення ≥ 1 мкМ; B: IC_{50} значення між 0,99 мкМ та 0,21 мкМ; C: IC_{50} значення між 0,20 мкМ та 0,02 мкМ; D: IC_{50} значення $< 0,02$ мкМ.

Таблиця 2

Активність проти плазмодіїв в умовах in vitro;

| Активність проти плазмодіїв | Сполука |
|-----------------------------|--|
| A | 1, 2, 3, 8, 9, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 40; |
| B | 4, 23, 27, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 42, 45, 51, 53, 64, 65; |
| C | 5, 6, 7, 10, 11, 14, 15, 16, 28, 33, 37, 41, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 59, 67, 68, 69, 70, 71; |
| D | 34, 38, 39, 55, 58, 60, 61, 62, 63, 66; |

- Визначення розчинності та діапазону розчинності в 50 мМ фосфатному буфері при різних значеннях pH

- Сполуки розчиняли в ДМСО при концентрації 20 мг/мл. Ці маточні розчини додатково розводили 1:1 за допомогою ДМСО (50 мкл розчину + 50 мкл ДМСО) за сім стадій. Після цього, ці розчини розводили 1:100 (5 мкл ДМСО-маточний розчин + 495 мкл 50 мМ фосфатний буфер) у всіх чотирьох pH буферах (відповідно: pH = 4; pH = 6; pH = 7,4; pH = 9), отримуючи кінцеву концентрацію ДМСО 1% у всіх буферах. Ці розведення інтенсивно змішували та переносили в планшети для аналізу на 96 лунок. Планшети інкубували в шейкері (600 об./хв.) при 23°C протягом 24 годин. Після цього, вміст лунок змішували за допомогою піпетки та записували оптичну густину (ОГ) при довжинах хвиль 550 нм; 600 нм; 650 нм та 700 нм за допомогою спектрофотометра для аналізу планшет Tescan Sunrise. Суму граничних значень ОГ для нерозчинної концентрації сполуки визначали в такий спосіб: Сума граничних значень ОГ = означає холосту ОГ + 0,050 ОГ. Для визначення діапазону розчинності, використовували наступне правило:

- ОГ > граничне значення => сполука не розчиняється при цій концентрації
ОГ < граничне значення => сполука розчиняється при цій концентрації
Для визначення розчинності, готували титраційну криву (ОГ/концентрація) та концентрації визначали на основі вимірювань ОГ супернатантної суміші після центрифугування. Значення розчинності представлені в мкг/мл (таблиця 3).

- Визначення кліренсу in vitro з використанням мікросом печінки людини
Ці дослідження здійснювали на Nikem Research (Via Zambelletti 25; Baranzate, Milan, Italy).

- Тестові сполуки в двох повторах в кінцевій концентрації 1 мкМ розчиняли в ДМСО та попередньо інкубували протягом 10 хв при 37°C в фосфатному буфері pH 7,4, 3 мМ $MgCl_2$, з мікросомами печінки людини в кінцевій концентрації 0,5 мг/мл. Після попереднього інкубування, реакцію запускали шляхом додавання суміші кофакторів (NADP, Glc6P, G6P-DH); проби витримували протягом 0, 5, 10, 15, 20 та 30 хв та додавали до ацетонітрилу для загартування метаболічної реакції, центрифугували та супернатант аналізували та кількісно визначали за допомогою ВЕРХ/МС. Контрольну пробу без кофакторів також додавали для перевірки хімічної стабільності тестованих сполук. 7-етоксикумарин додавали як стандартний зразок. В кожний зразок додавали фіксовану концентрацію верапаміну як внутрішній стандарт для ВЕРХ/МС. Залишкову концентрацію сполуки, в різні проміжки часу визначали за допомогою ВЕРХ/МС.

- Константу швидкості реакції, k (хв⁻¹), яка є похідною рівняння експоненційного розпаду (площа піку відносно часу) застосовували для розрахунку швидкості власного кліренсу (Cl_i) сполук, використовуючи наступні рівняння: Cl_i (мкл/хв/мг сполуки) = $k \times V$; де: V (мкл/мг сполуки) = інкубований об'єм /мг доданої сполуки.

- В таблиці 3 класифікацію кліренсу (метаболічної стабільності в умовах in vitro) здійснювали в такий спосіб: Cl_i < 10 = сполука стабільна; Cl_i між 10 та 60 = низький метаболізм; Cl_i між 60 та 600 = середній метаболізм Cl_i > 600 = високий метаболізм.

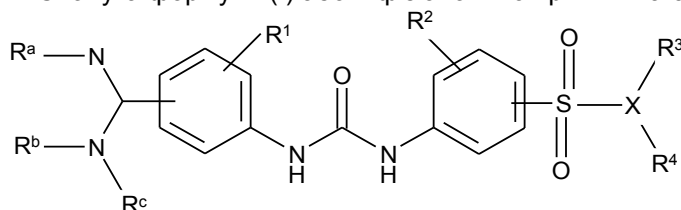
Таблиця 3

Розчинність та метаболічна стабільність in vitro

| № | Розчинність або діапазон розчинності | Метаболізм в умовах in vitro, як визначали за допомогою C _{li} |
|----|--|---|
| 1 | | низький |
| 23 | | низький |
| 34 | pH 4 = 960 мкг/мл pH 6 = 960 мкг/мл pH 7,4 = 750 мкг/мл pH 9 = 540 мкг/мл | середній |
| 37 | | середній |
| 38 | pH 4 = > 200 мкг/мл pH 6 = > 200 мкг/мл pH 7,4 = > 200 мкг/мл pH 9 = > 200 мкг/мл | середній |
| 41 | | середній |
| 43 | | середній |
| 44 | pH 4 = > 200 мкг/мл pH 6 = > 200 мкг/мл pH 7,4 = > 200 мкг/мл pH 9 = > 200 мкг/мл | |
| 52 | pH 4 = > 200 мкг/мл pH 6 = > 200 мкг/мл pH 7,4 = > 200 мкг/мл pH 9 = > 200 мкг/мл | низький |
| 53 | | низький |
| 54 | | середній |
| 58 | pH 4 = > 200 мкг/мл pH 6 = > 200 мкг/мл pH 7,4 = > 200 мкг/мл pH 9 = > 200 мкг/мл | низький |
| 60 | pH 4 = 1480 мкг/мл pH 6 = 1286 мкг/мл pH 7,4 = 763 мкг/мл pH 9 = 456 мкг/мл | середній |
| 63 | | середній |
| 64 | | низький |
| 65 | | середній |
| 66 | | середній |
| 69 | | середній |
| 70 | | середній |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Сполука формули (I) або її фізіологічно прийнятна сіль або похідне



формула (I)

де

R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксиалкіл, -OCOR', C(O)R', CONHR' або -CO₂R';

10

R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, галоалкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, гетероцикліл або $-CO_2R'$;

або

- 5 R^b утворює разом із R^c 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, вибране із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=O$; цю гетероциклічну групу переважно вибирають із групи, яка включає піперидиніл, піпазиніл, морфолініл, піролідиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксотіоморфолініл, піперазин-3-он-1-іл, або азепаніл;
- 10 R' незалежно являє собою водень, $-CO_2R''$, $-CONHR''$, $-CR''O$, $-SO_2N(R'')_2$, $-SO_2NHR''$, $-NR''-CO$ -галоалкіл, $-NO_2$, $-NR''-SO_2$ -галоалкіл, $-NR''-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -алкіл, $-NR''-CO$ -алкіл, $-CN$, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, $-OH$, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;
- 15 R'' незалежно являє собою водень, $-(CH_2)_mR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $-CR'O$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'-CO$ -галоалкіл, $-NO_2$, $-NR'-SO_2$ -галоалкіл, $-NR'-SO_2$ -алкіл, $-NR'-SO_2$ -арил, $-NR'-SO_2$ -гетероарил, $-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -гетероарил, $-NR'-CO$ -алкіл, $-NR'-CO$ -арил, $-NR'-CO$ -гетероарил, $-NR'-CO$ - $N(R')_2$, $-CN$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксіалкіл, гідроксил, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=O$; де R' -групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;
- 20 R^1 та R^2 незалежно являють собою водень, $(CH_2)_mR'$, $-CO_2R'$, $-CON(R')_2$, $CR'O$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'-CO$ -галоалкіл, NO_2 , $-NR'-SO_2$ -галоалкіл, $NR'-SO_2$ -алкіл, $-NR'-SO_2$ -арил, $-NR'-SO_2$ -гетероарил, $-SO_2$ -алкіл, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -гетероарил, $-NR'-CO$ -алкіл, $-NR'-CO$ -арил, $-NR'-CO$ -гетероарил, $-NR'-CO$ - $N(R')_2$, $-CN$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, $-SH$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R' -групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;
- 25 m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;
- 30 де, якщо X являє собою CR^5 , то R^3 утворює разом із R^4 ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R^5 відсутній;
- 35 R^5 являє собою H , OH , галоген, C_1 - C_4 алкіл; або де, якщо X являє собою N , то R^3 являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або $-CO_2R'$;
- 40 R^4 являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'' , як визначено в даній заявці; або де, якщо X являє собою N , то R^3 утворює разом із R^4 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' ,
- 45 де арильна група являє собою ароматичну групу, яка має від п'яти до п'ятнадцяти атомів вуглецю, яка може бути заміщена одним або декількома замісниками R' та може бути сконденсована з іншим ароматичним кільцем; арильна група переважно являє собою фенільну групу, $-o-C_6H_4-R'$, $-m-C_6H_4-R'$, $-p-C_6H_4-R'$, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антраценіл або 2-антраценіл; де гетероарильна група являє собою 5- або 6-членну гетероциклічну групу, яка містить принаймні один гетероатом, такий як O , S або N , де гетероатом N необов'язково заміщений R' , та/або гетероатом S необов'язково зв'язаний із $=O$ або $(=O)_2$; ця гетероциклічна група може бути сконденсована з іншим ароматичним кільцем, наприклад ця група може бути вибрана із
- 50 тіадіазольної, тіазол-2-ільної, тіазол-4-ільної, тіазол-5-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-4-ільної, ізотіазол-5-ільної, оксазол-2-ільної, оксазол-4-ільної, оксазол-5-ільної, ізооксазол-3-ільної, ізооксазол-4-ільної, ізооксазол-5-ільної, 1,2,4-оксадіазол-3-ільної, 1,2,4-оксадіазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-3-ільної, бензооксазол-2-ільної, бензооксазол-4-ільної, бензооксазол-5-ільної, бензоізооксазол-3-ільної, бензоізооксазол-4-ільної, бензоізооксазол-5-ільної, 1,2,5-оксадіазол-4-ільної, 1,2,4-тіадіазол-3-ільної, 1,2,4-тіадіазол-5-ільної, ізотіазол-3-ільної, ізотіазол-
- 60

4-ільної, ізотіазол-5-ільної, бензоізотіазол-3-ільної, бензоізотіазол-4-ільної, бензоізотіазол-5-ільної, 1,2,5-тіадіазол-3-ільної, 1-імідазолільної, 2-імідазолільної, 1,2,5-тіадіазол-4-ільної, 4-імідазолільної, бензоімідазол-4-ільної, 1-піролільної, 2-піролільної, 3-піролільної, 2-фуранільної, 3-фуранільної, 2-тієнільної, 3-тієнільної, 2-піридилльної, 3-піридилльної, 4-піридилльної, 2-піранільної, 3-піранільної, 4-піранільної, 2-піримідинільної, 4-піримідинільної, 5-піримідинільної, пірид-2-ильної, пірид-3-ильної, пірид-4-ильної, пірид-5-ильної, пірид-6-ильної, 3-піридазинільної, 4-піридазинільної, 2-піразинільної, 1-піразолільної, 3-піразолільної, 4-піразолільної, 1,2,3-триазол-4-ильної, 1,2,3-триазол-5-ильної, 1,2,4-триазол-3-ильної, 1,2,4-триазол-5-ильної, 1Н-тетразол-2-ильної, 1Н-тетразол-3-ильної, тетразолільної, акридилльної, феназинільної, карбазолільної, феноксазинільної, індолізинової, 2-індолільної, 3-індолільної, 4-індолільної, 5-індолільної, 6-індолільної, 7-індолільної, 1-ізоіндолільної, 3-ізоіндолільної, 4-ізоіндолільної, 5-ізоіндолільної, 6-ізоіндолільної, 7-ізоіндолільної, 2-індолінільної, 3-індолінільної, 4-індолінільної, 5-індолінільної, 6-індолінільної, 7-індолінільної, бензо[b]фуранільної, бензофуразанової, бензотіофуразанової, бензотриазол-1-ильної, бензотриазол-4-ильної, бензотриазол-5-ильної, бензотриазол-6-ильної, бензотриазол-7-ильної, бензотриазинової, бензо[b]тіофенільної, бензімідазолільної, бензотіазолільної, хіназолінільної, хіноксазолінільної, цинолінової, хінолінільної, тетрагідрохінолінільної, ізохінолінільної, тетрагідроізохінолінільної, пуринової, фталазинової, птеридинової, тіатетраазаінденової, тіатриазаінденової, ізотіазолопіразинової, 6-піримідинільної, 2,4-диметокси-6-піримідинільної, бензімідазол-2-ильної, 1Н-бензімідазолільної, бензімідазол-4-ильної, бензімідазол-5-ильної, бензімідазол-6-ильної, бензімідазол-7-ильної, тетрагідротієно[3,4-d]імідазол-2-онової, піразоло[5,1-с][1,2,4]триазинової, ізотіазолопіримідинової, піразолотриазинової, піразолопіримідинової, імідазопіридазинової, імідазопіримідинової, імідазопіридинової, імідазолотриазинової, триазолотриазинової, триазолопіридинової, триазолопіразинової, триазолопіримідинової або 4-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ильної, 1-фууро[2,3-с]піридин-4-ильної, 1-фууро[2,3-с]піридин-5-ильної, 1-фууро[2,3-с]піридин-3-ильної та триазолопіридазинової групи; ця гетероциклічна група може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' має значення, як вказано вище;

де гетероциклільна або гетероциклоалкільна група являє собою 3-8-членну гетероциклічну неароматичну групу, яка містить принаймні один гетероатом, вибраний із O, N та S, де гетероциклільна група може бути сконденсована з іншим неароматичним кільцем та може бути заміщена одним або декількома замісниками R', де R' має значення, як вказано вище; C₃-C₈-гетероциклільний залишок може бути вибраний із групи, яка включає -цикло-C₃H₅, -цикло-C₄H₇, -цикло-C₅H₉, -цикло-C₆H₁₁, -цикло-C₇H₁₃, -цикло-C₈H₁₅, піперазиніл, морфолін-4-іл, 1-алкілпіперазин-4-іл, піролідініл, піролідіно, піперидиніл, піперидино, піперазиніл, піперазино, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, тетрагідропіраніл, тіазолідініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксотіоморфолініл, піперазин-3-он-1-іл, азепаніл та піраніл;

де "алкіл" слід розуміти, як такий, що охоплює алкіл, алкеніл та алкініл, причому алкільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійний або розгалужений C₁-C₈-алкіл, переважно лінійний або розгалужений ланцюг із від одного до п'яти атомів вуглецю;

де алкенільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійний або розгалужений C₂-C₈-алкеніл; та

де алкінільна група, якщо спеціально не вказано інакше, означає лінійну або розгалужену C₂-C₈-алкінільну групу, яка може бути заміщена одним або декількома замісниками R', причому C₁-C₈-алкільний, C₂-C₈-алкенільний та C₂-C₈-алкінільний залишок може бути вибраний із групи, яка включає -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁-C₆H₁₃, -C(R')₃, -C₂(R')₅, -CH₂-C(R')₃, -C₃(R')₇, -C₂H₄-C(R')₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₅, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-CH=CH₂, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -C₃H₆-CH=CH₂, -CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-CH=CH₂, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)-C(CH₃)₂, -C₃H₆-C≡CH, -C≡C-C₃H₇, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-CH₃, -C≡C-CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₂-C≡CH, -C(CH₃)=CH-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH-C≡CH, -CH=C(CH₃)-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)=CH₂, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -C₄H₈-CH=CH₂, -CH=CH-C₄H₉, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -C₂H₄-

$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_4\text{H}_8-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_3\text{H}_7$ та $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5$; та

де циклоалкільна група являє собою неароматичну кільцеву систему, яка містить від трьох до восьми атомів вуглецю, переважно від чотирьох до восьми атомів вуглецю, де один або декілька атомів вуглецю в кільці можуть бути заміщені групою E, E являє собою O, S, SO, SO_2 , N або NR'' , R'' має значення, вказані вище; C_3 - C_8 -циклоалкільний залишок може бути вибраний із групи, яка включає -цикло- C_3H_5 , -цикло- C_4H_7 , -цикло- C_5H_9 , -цикло- C_6H_{11} , -цикло- C_7H_{13} , -цикло- C_8H_{15} , морфолін-4-іл, піперазиніл та 1-алкілпіперазин-4-іл, та де сполуки, які мають необмежені ланцюги, що складаються, наприклад, з повторів R' та R'' одиниць та ін., не охоплюються даним винаходом, таким чином, найдовший ланцюг, який дозволяється з кожного боку ланцюга R^a , R^b , R^c , R^1 , R^2 , R^3 та R^4 сполук відповідно до винаходу, являє собою три зв'язані замісники R' та/або R'' , наприклад R' , заміщений R'' , додатково заміщений R' , або ін.

2. Сполука за пунктом 1, де

R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, $-\text{OCOR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CONHR}'$ або $-\text{CO}_2\text{R}'$;

R^b та R^c незалежно являють собою алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, галоалкіл, циклоалкіл, арил та гетероарил, гетероцикліл або $-\text{CO}_2\text{R}'$;

R' незалежно являє собою водень, $-\text{CO}_2\text{R}''$, $-\text{CONHR}''$, $-\text{CR}''\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}'')_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}''$, $-\text{NR}''-\text{CO}$ -галоалкіл, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -галоалкіл, $-\text{NR}''-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{NR}''-\text{CO}$ -алкіл, $-\text{CN}$, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;

R'' незалежно являє собою водень, $-(\text{CH}_2)_m\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{CR}'\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -галоалкіл, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -галоалкіл, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -гетероалкіл, $-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{SO}_2$ -гетероарил, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -алкіл, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -арил, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -гетероарил, $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CN}$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксіалкіл, гідроксил, $-\text{SH}$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R'' разом можуть утворювати групу $=\text{O}$; де R' -групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

R^1 та R^2 незалежно являють собою водень, $(\text{CH}_2)_m\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{CR}'\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -галоалкіл, NO_2 , $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -галоалкіл, $\text{NR}'-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{NR}'-\text{SO}_2$ -гетероалкіл, $-\text{SO}_2$ -алкіл, $-\text{SO}_2$ -арил, $-\text{SO}_2$ -гетероарил, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -алкіл, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -арил, $-\text{NR}'-\text{CO}$ -гетероарил, $-\text{NR}'-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{CN}$, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, $-\text{SH}$, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R' -групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;

m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;

де, якщо X являє собою CR^5 , то

R^3 утворює разом із R^4 ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R^5 відсутній;

R^5 являє собою H, OH, галоген, C_1 - C_4 -алкіл;

або де, якщо X являє собою N, то

R^3 являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або $-\text{CO}_2\text{R}'$;

R^4 являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R'' , як визначено в даній заявці;

або де, якщо X являє собою N, то

або R^3 утворює разом із R^4 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' .

3. Сполука за пунктом 1, де

R^a являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, $-\text{OCOR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CONHR}'$ або $-\text{CO}_2\text{R}'$;

R^b утворює разом із R^c 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене, частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, вибране із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R'' , де хімічно

- прийнятно, два R" разом можуть утворювати групу =O; цю гетероциклічну групу переважно вибирають із групи, яка включає піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піролідиніл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, піперидин-4-он-1-іл, S,S-діоксотіоморфолініл, піперазин-3-он-1-іл або азепаніл; R' незалежно являє собою водень, -CO₂R", -CONHR", -CR"O, -SO₂N(R")₂, -SO₂NHR", -NR"-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR"-SO₂-галоалкіл, -NR'-SO₂-алкіл, -SO₂-алкіл, -NR"-CO-алкіл, -CN, алкіл, циклоалкіл, аміно, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, -OH, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, галоарил, галоарилалкіл, арилалкіл, гетероцикліл або гетероарил;
- R" незалежно водень, -(CH₂)_mR', -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, -NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, -NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, алкоксіалкіл, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил; де хімічно прийнятно, два R" разом можуть утворювати групу =O; де R'-групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;
- R¹ та R² незалежно являють собою водень, (CH₂)_mR' -CO₂R', -CON(R')₂, -CR'O, -SO₂N(R')₂, -NR'-CO-галоалкіл, NO₂, -NR'-SO₂-галоалкіл, NR'-SO₂-алкіл, -NR'-SO₂-арил, -NR'-SO₂-гетероарил, -SO₂-алкіл, -SO₂-арил, -SO₂-гетероарил, -NR'-CO-алкіл, -NR'-CO-арил, -NR'-CO-гетероарил, -NR'-CO-N(R')₂, -CN, алкіл, аміно, амід, циклоалкіл, аміноалкіл, алкіламіно, алкокси, гідроксил, -SH, алкілтіо, гідроксіалкіл, гідроксіалкіламіно, галоген, галоалкіл, галоалкокси, арил, арилалкіл або гетероарил, де R'-групи мають значення, як вказано вище, та можуть бути вибрані незалежно одна від одної;
- m являє собою 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12;
- де, якщо X являє собою CR⁵, то
- R³ утворює разом із R⁴ ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, гетероцикліл та гетероарил, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R", та де, якщо X є частиною подвійного зв'язку, то R⁵ відсутній;
- R⁵ являє собою H, OH, галоген, C₁-C₄-алкіл;
- або де, якщо X являє собою N, то R³ являє собою водень, алкіл, алкокси, гідроксил, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл або -CO₂R';
- R⁴ являє собою водень, гідроксіалкіл, галоалкіл, аміноалкіл, алкокси, ціаноалкіл, аміно, алкіл, арилалкіл або частково або повністю ненасичену або насичену циклічну групу, вибрану із групи, яка включає циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероцикліл, галоарилалкіл та гетероарил, який необов'язково заміщений R", як визначено в даній заявці;
- або де, якщо X являє собою N, то
- R³ утворює разом із R⁴ 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членне насичене або частково ненасичене або повністю ненасичене гетероциклічне кільце, яке складається з циклоалкілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоарилу та гетероарилу, який необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R".
4. Сполука за пунктом 1, де R³ = H, R⁴ = алкіларил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c 6-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R".
5. Сполука за пунктом 1, де R³ = H, R⁴ = арил, R^a = H, та R^b утворює разом із R^c 6-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково має 0, 1, 2 або 3 замісники R".
6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за пунктом 1 та фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.
7. Спосіб лікування або запобігання, або ослаблення захворювання або стану у суб'єкта, у якому суб'єкту вводять сполуку за пунктом 1.
8. Спосіб за пунктом 7, де захворювання або стан являє собою малярію.
9. Спосіб за пунктом 7, де захворювання або стан являє собою малярію, яка викликана штамом Plasmodium falciparum.
10. Спосіб за пунктами 7-9, у якому сполуку вводять в комбінації з іншою протималярійною сполукою.
11. Спосіб за пунктом 10, де іншу протималярійну сполуку вибирають із хлорохіну, сульфадоксину/піриметаміну, дапсону/піриметаміну, сульфонамідів, галофантрину, амодіахіну, мефлохіну, хініну, хінідину, доксицикліну, люмефантрину, примахіну, прогуанілу, атоваквону, піронаридину, хлорпрогуанілу, артемізиніну, артефлену, артеметеру, артезунату або триметоприму.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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