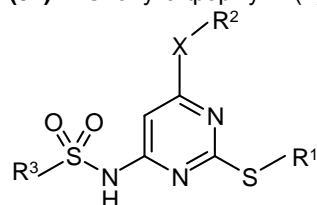




УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92463** (13) **C2**
(51) **МПК****C07D 403/12 (2006.01)****C07D 417/12 (2006.01)****C07D 401/12 (2006.01)****A61K 31/5377 (2006.01)**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ ПІРИМІДИНСУЛЬФОНАМІДУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ХЕМОКІНУ**

1

(21) а200701569**(22)** 23.08.2005**(24)** 10.11.2010**(86)** PCT/GB2005/003257, 23.08.2005**(31)** 0419235.7**(32)** 28.08.2004**(33)** GB**(31)** 0502544.0**(32)** 08.02.2005**(33)** GB**(46)** 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.**(72)** ЧЕШІР ДЕЙВІД РЕЙНАЛФ, GB, КОКС РОУНА
ДЖЕЙН, GB, МЕГАНІ ПРЕМДЖІ, GB, ПРЕСТОН
ЧЕРІЛІН ФРЕНСІС, GB, СМІТ НІЛ МАЙКЛ, GB,
СТОУНГАУС ДЖЕФФРІ ПОЛ, GB**(73)** АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE**(56)** WO 2004/018435 A (ASTRAZENECA AB;
ASTRAZENECA UK LIMITED; EBDEN, MARK,
RICHARD; MEGHANI), 04.03.2004WO 2004/011443 A (ASTRAZENECA AB;
ASTRAZENECA UK LIMITED; EBDEN, MARK,
RICHARD; MEGHANI), 05.02.2004WO 03/059893 A (ASTRAZENECA AB; BAXTER,
ANDREW; JOHNSON, TIMOTHY; KINDON,
NICHOLAS; RO), 24.07.2003WO 01/58906 A (ASTRAZENECA AB; BONNERT,
ROGER; HUNT, FRASER; WILLIS, PAUL),
16.08.2001**(57)** 1. Сполука формули (1)

(1)

де R¹ вибрано із групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл; які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, нітрил, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, фенол або гетероарил; де фенол та гетероарил, як варіант, є заміщеними 1, 2

або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкіл та трифлуорометил;

X - -CH₂-, зв'язок, кисень, сульфур, сульфоксид або сульфон;

R² - C₃₋₇карбоцикліл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

або R² - 3-8-членне кільце, що містить, як варіант, 1, 2 чи 3 атоми, вибрані з O, S, -NR⁸, де кільце, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: C₁₋₃алкіл, флуор, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

або R² - фенол або гетероарил, кожний з яких, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкіл та трифлуорометил;

або R² вибрано із групи: C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл або C₂₋₆алкініл, які є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: гідроксил, амін, C₁₋₆алкоксил, C₁₋₆алкіламін, ді(C₁₋₆алкіл)амін, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)амін, N-C₁₋₆алкілкарбамоїл, N,N-ді(C₁₋₆алкіл)карбамоїл, N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)карбамоїл, карбоксил, феноксикарбоніл, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹ та -CONR⁵R⁶;

R³ - трифлуорометил або група -NR⁵R⁶, або R³ - фенол, нафтил, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, та один або більше кільцевих атомів карбону можуть утворювати карбонільну групу, і де кожний фенол або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, фенол, гетероарил, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COR²⁰, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, трифлуорометил або C₁₋₆алкіл [як варіант, крім того, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹,

(13) **C2**(11) **92463**(19) **UA**

-CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; і де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR²⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, гетероарил, C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹), або R³ вибрано із групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂₋₆алкініл, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; і де кожний феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкіл, або трифлуорометил;

R⁴ - гідроген або група, вибрана із C₁₋₆алкілу та фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із галогену, фенілу, -OR¹¹ та -NR¹²R¹³;

R⁵ та R⁶, незалежно, - гідроген або вибрані із групи: C₁₋₆алкіл та феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; де група, як варіант, є заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, феніл, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶ та NR¹⁵SO₂R¹⁶;

або R⁵ та R⁶ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить, як варіант, додатковий гетероатом, вибраний із оксигену, -SO_(n)- (де n=0, 1 або 2) та нітрогену, в якій кільце, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: феніл, гетероарил, -OR¹⁴, -COR²⁰, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ або C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, -NR¹⁵R¹⁶ та -OR¹⁷ або ціано, нітро, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹);

R¹⁰ - гідроген або група, вибрана із C₁₋₆алкілу або фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, феніл, -OR¹⁷ та -NR¹⁵R¹⁶;

а кожний із R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, незалежно, - гідроген, C₁₋₆алкіл або феніл;

R¹⁸, R¹⁹ та R²⁰ - гідроген або група, вибрана із C₁₋₆алкілу або гетероарилу (де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим), або фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, нітро, -CN, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -

COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, C₁₋₆алкіл або гетероарил, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R¹ - C₁₋₈алкіл, заміщений фенілом, який, як варіант, є заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, хлор, бром, метоксил, метил та трифлуорометил.

3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo її естер за п. 1, де X вибрано із групи: -CH₂-, зв'язок, оксиген та сульфур.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R² - C₁₋₈алкіл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи: C₁₋₆алкоксил, гідроксил та флуор; або R² - 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S, -NR⁸, де кільце, як варіант, є заміщеним -OR⁴.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за п. 1, де R³ - C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, -NR⁵R⁶, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, а один або більше кільцевих атомів карбону можуть утворювати карбонільну групу, де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: ціано, гетероарил, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COR²⁰, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: -OR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; та де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: нітро, -OR²⁰, -NR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, гетероарил, C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із ціано, -OR²⁰)).

6. Сполука, вибрана із групи:

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід,

(R,S)-N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[3,4-дигідроксибутил]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід,

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід,

N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S,2S)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід,

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід,

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід,

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-2-тіазолсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-піридинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-метансульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піролідинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-циклопропансульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-метансульфонамід,
 N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід,
 5-(азетидин-1-ілкарбоніл)-N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл]фуран-2-сульфонамід, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, або здатний до гідролізу in vivo естер.
 7. Сполука N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід або її фармацевтично прийнятна сіль.
 8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким пп. 1-7 для застосування як медикаменту.
 9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким пп. 1-7 для застосування як медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, ХОЛХ, запальної хвороби кишечника, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артриту або псоріазу.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким пп. 1-7 для застосування як медикаменту для лікування раку.

11. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру за будь-яким пп. 1-7 у виготовленні медикаменту для лікування хвороб людини або станів, в яких є корисним модулювання активності рецептора хемокіну.

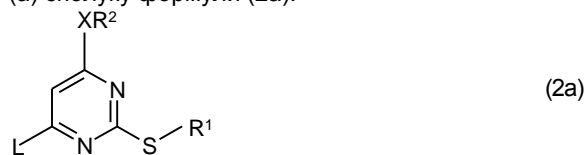
12. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру за будь-яким пп. 1-7 у виготовленні медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, ХОЛХ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненої товстої кишки, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артриту або псоріазу.

13. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру за будь-яким пп. 1-7 у виготовленні медикаменту для лікування раку.

14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу in vivo естер за будь-яким пп. 1-7 та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

15. Спосіб отримання сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу in vivo естеру, при якому:

(а) сполуку формули (2a):



де R¹, R², R³ та X є такими, як описано для сполуки формули (1), а L - відщеплювана група, піддають реакції з сульфонамідом формули R³SO₂NH₂,

де R³ є таким, як описано у формулі (1);

та потім, як варіант, здійснюють одну або більше зі стадій (i), (ii), (iii), (iv) або (v) у будь-якому порядку:

i) видаляють будь-які захисні групи;

ii) перетворюють сполуку формули (1) в іншу сполуку формули (1);

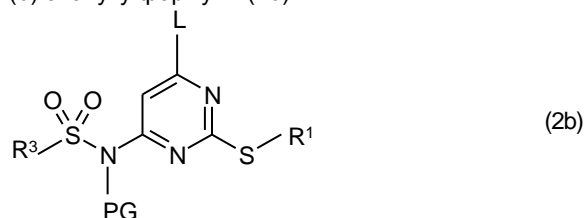
iii) утворюють сіль;

iv) утворюють проліки;

v) утворюють здатний до гідролізу in vivo естер;

або

(b) сполуку формули (2b):

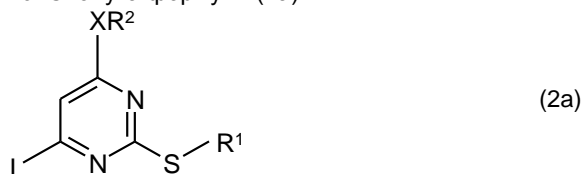


де R¹ та R³ є такими, як описано для сполуки формули (1), L - відщеплювана група, PG - захисна груп або гідроген,

піддають реакції із спиртом HOR² або тіолом HSR², відповідно,

де R² є таким, як описано у формулі (1),

у присутності придатної основи та розчинника, та, як варіант, потім здійснюють одну або більше зі стадій (i), (ii), (iii), (iv) або (v) у будь-якому порядку:
i) видаляють будь-які захисні групи;
ii) перетворюють сполуку формули (1) в іншу сполуку формули (1);
iii) утворюють сіль;
iv) утворюють проліки;
v) утворюють здатний до гідролізу *in vivo* естер.
16. Сполука формули (2a)



де R^1 , R^2 та X описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, за умови, якщо R^1 - бензил, X - оксиген, R^2 - метил, тоді L не є хлором, або, коли R^1 - бензил, X - зв'язок, R^2 - пропіл, тоді L не є хлором.

17. Спосіб комбінованого лікування, згідно з яким застосовують сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до

гідролізу *in vivo* естер, або фармацевтичну композицію чи рецептуру, яка містить сполуку формули (1), одночасно або послідовно з іншим лікуванням та/або іншим фармацевтичним засобом.

18. Спосіб комбінованого лікування за п. 17 для лікування астми, алергічного риніту, ХОЛХ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненої товстої кишки, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артриту або псоріазу.

19. Спосіб комбінованого лікування за п. 17 для лікування раку.

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або здатний до гідролізу *in vivo* естер, у поєднанні з іншими фармацевтичним засобом.

21. Фармацевтична композиція за п. 20 для лікування астми, алергічного риніту, ХОЛХ, запальної хвороби кишечника, синдрому подразненої товстої кишки, остеоартриту, остеопорозу, ревматоїдного артриту або псоріазу.

22. Фармацевтична композиція за п. 20 для лікування раку.

Заявлений винахід стосується деяких гетероциклічних сполук, способів та інтермедіатів, застосованих для їхнього отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять та їх застосування у терапії.

Хемокіни грають важливу роль в імунних та запальних реакціях у різних хворобах та розладах, охоплюючи астму та алергічні хвороби, а також аутоімунні патології, як-то ревматоїдний артрит та атеросклероз. Ці малі секретовані молекули представляють зростаюче надсімейство білків 8-14 кДа, охарактеризоване збереженням цистеїновим мотивом. Зараз надсімейство хемокінів містить три групи, що виявляють характеристичні структурні мотиви, сімейства C-X-C, C-C та C-X₃-C. Сімейства C-X-C та C-C мають подібність послідовностей та відрізняються один від другого вставкою одиначної амінокислоти між NH-проксимальною парою залишків цистеїну. Сімейство C-X₃-C відрізняється від інших двох сімейств потрібною амінокислотою вставкою між NH-проксимальною парою залишків цистеїну.

Хемокіни C-X-C охоплюють кілька потужних хемоатрактантів та активаторів нейтрофілів, як-то інтерлейкін-8 (IL-8) та активуючий нейтрофіли пептид 2 (NAP-2).

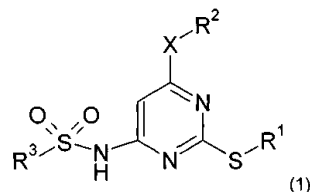
Хемокіни C-C охоплюють потужні хемоатрактанти моноцитів та лімфоцитів, але не нейтрофілів. Приклади охоплюють хемотактичні білки моноцитів людини 1-3 (MCP-1, MCP-2 та MCP-3), RANTES (регульовані на активацію, нормальні Т-експресовані та секретовані), еотаксин та запальні білки макрофагу 1α та 1β (MIP-1α та MIP-1β).

Хемокін C-X₃-C (також відомий як фракталкін) є потужним хемоатрактантом та активатором мікроглії в центральній нервовій системі (ЦНС) а також моноцитів, Т-клітин, NK клітин та стовбурових клітин.

Дослідження показали, що дія хемокінів опосередковується підсімействами спряжених з G-білком рецепторів, серед яких є рецептори, позначені CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для сімейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для сімейства C-X-C) та CX₃CR1 для сімейства C-X₃-C. Ці рецептори представляють гарні мішені для розробки ліків, оскільки засоби, які модулюють ці рецептори, повинні бути корисними в лікуванні розладів та хвороб, як-то вищенаведених.

В нашій заявці на патент PCT WO 2004/011443 ми розкрили амінозаміщені сульфонаміди піримідину для застосування як модуляторів рецепторів хемокіну.

Заявлений винахід стосується сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру:



де R^1 вибрано із групи: C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, C₂₋₆алкеніл та C₂-балкініл; де група, як варіант, є заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, нітрил, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, феніл або гетероарил; де феніл та гетероарил, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -

$\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} алкіл та трифлуорометил;

X - $-\text{CH}_2-$, зв'язок, оксиген, сульфур, сульфоксид, або сульфон;

R^2 - C_{3-7} карбоцикліл, як варіант, заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$;

або R^2 - 3-8-членне кільце, що містить, як варіант, 1, 2 або 3 атоми, вибрані із O, S, $-\text{NR}^8$, і де кільце, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: C_{1-3} алкіл, флуор, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$;

або R^2 - феніл або гетероарил, кожен з яких, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} алкіл та трифлуорометил;

або R^2 вибрано із групи: C_{1-8} алкіл, C_{2-6} алкеніл або C_{2-6} алкініл, які є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: гідроксил, амін, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} алкіламін, ді(C_{1-6} алкіл)амін, N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)амін, N- C_{1-6} алкілкарбамоїл, N,N-ді(C_{1-6} алкіл)карбамоїл, N-(C_{1-6} алкіл)-N-(феніл)карбамоїл, карбоксил, феноксикарбоніл, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ та $-\text{CONR}^5\text{R}^6$;

R^3 - трифлуорометил або група $-\text{NR}^5\text{R}^6$;

або R^3 - феніл, нафтил, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим та один або більше атомів карбону кільця можуть утворювати карбонільну групу, і де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, феніл, гетероарил, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, трифлуорометил або C_{1-6} алкіл (як варіант, крім того заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; і де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, гетероарил, C_{1-6} алкіл (як варіант, крім того заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$).

або R^3 вибрано із групи: C_{3-7} карбоцикліл, C_{2-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл та C_{2-6} алкініл, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; і де кожний феніл, моноциклічний або біциклічний ге-

тероарил, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} алкіл, або трифлуорометил;

R^4 - гідроген або група, вибрана із C_{1-6} алкілу та фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із галогену, фенілу, $-\text{OR}^{11}$ та $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^5 та R^6 , незалежно, - гідроген або їх вибрано із групи: C_{1-6} алкіл та феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; де група, як варіант, є заміщеною 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, феніл, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ та $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$;

або

R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, що містить, як варіант, додатковий гетероатом, вибраний із оксигену, $-\text{SO}_{(n)}$ - (де $n=0, 1$ або 2) та нітрогену, в якій кільце, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: феніл, гетероарил, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ або C_{1-6} алкіл (як варіант, крім того заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ та $-\text{OR}^{17}$ або ціано, нітро, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ та $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$).

R^{10} - гідроген або група, вибрана із C_{1-6} алкілу або фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, феніл, $-\text{OR}^{17}$ та $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, та кожний із R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , незалежно, - гідроген, C_{1-6} алкіл або феніл.

R^{18} , R^{19} , та R^{20} - гідроген або група, вибрана із C_{1-6} алкілу або гетероарилу (де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим) або фенілу, які, як варіант, є заміщеними 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: галоген, нітро, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, C_{1-6} алкіл або гетероарил.

Деякі сполуки формули (1) є здатними існувати в стереоізомерних формах. Зрозуміло, що винахід охоплює усі геометричні та оптичні ізомери сполук формули (1) та їхні суміші, охоплюючи рацемати.

Синтез оптично активних форм можна виконувати стандартними способами органічної хімії, добре відомими у рівні техніки, наприклад, синтезом із оптично активних вихідних речовин або розділенням рацемічної форми. Подібним чином вищенаведену активність можна оцінювати, застосовуючи нижченаведені стандартні лабораторні способи.

В межах заявленого винаходу зрозуміло, що сполука формули (1) або її сіль, сольват, або здатний до гідролізу *in vivo* естер можуть виявляти таутомерію, і що схеми формул у межах цього опису можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм. Зрозуміло, що винахід

охоплює будь-які таутомерні форми та їхні суміші та не обмежується будь-якою одною таутомерною формою, застосованою у схемах формул. Схеми формул у межах цього опису можуть представляти тільки одну з можливих таутомерних форм, та зрозуміло, що опис охоплює усі можливі не зображені таутомерні форми сполук, які тут можна зобразити схематично.

Також зрозуміло, що деякі сполуки формули (1) та їхні солі можуть існувати в со-льватованих а також несольватованих формах як-то, наприклад, гідратованих формах. Зрозуміло, що винахід охоплює усі такі сольватовані форми.

Заявлений винахід стосується сполук формули (1), які визначено вище, а також їхніх солей. Солі для застосування в фармацевтичних композиціях повинні бути фармацевтично прийнятними солями, але інші солі можуть бути корисними в отриманні сполук формули (1) та їх фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятні солі винаходу, наприклад, можуть охоплювати кислотно-адитивні солі сполук формули (1), які визначено вище, які є достатньо основними для утворення таких солей. Такі кислотно-адитивні солі охоплюють наприклад, солі з неорганічними або органічними кислотами, які надають фармацевтично прийнятні аніони, як-то з галогенідними кислотами (особливо хлоридною або бромідною кислотою, з яких хлоридна кислота є особливо переважною) або з сульфатною або фосфатною кислотою, або з трифлуороцтовою, лимонною або малеїною кислотою. Придатні солі охоплюють хлориди, броміди, фосфати, сульфати, гідросульфати, алкілсульфонати, арилсульфонати, ацетати, бензоати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, лактати, тартрати, оксалати, метансульфонати або п-толуолсульфонати. Фармацевтично прийнятні солі винаходу також можуть охоплювати основно-адитивні солі сполук формули (1), які визначено вище, які є достатньо кислотними для утворення таких солей. Такі солі можна утворювати з неорганічною або органічною основою, яка надає фармацевтично прийнятний катіон. Такі солі з неорганічними або органічними основами охоплюють, наприклад, солі лужних металів, як-то літію, натрію або калію, солі лужноземельних металів, як-то кальцію або магнію, сіль амонію або сіль органічного аміну, наприклад, сіль метиламіну, диметиламіну, триметиламіну, триетиламіну, піперидину, морфоліну або трис-(2-гідроксietил)аміну. Інші основно-адитивні солі містять алюміній, цинк, бензатин, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етаноламін, етилендіамін, меглумін, трометамін або прокаїн.

Подалі заявлений винахід стосується здатного до гідролізу *in vivo* естеру сполуки формули (1). Здатний до гідролізу *in vivo* естер сполуки формули (1), який містить карбоксил або гідроксил, наприклад, є фармацевтично прийнятним естером, який розщеплюється в організмі людини або тварини, що продукує вихідну кислоту або спирт. Такі естери можна ідентифікувати застосуванням тест-сполуки, наприклад, внутрішньовенно до тестованої тварини та а потім дослідженням рідини з організму тестованої тварини.

Придатні фармацевтично прийнятні естери стосовно карбоксилу охоплюють C_{1-6} алкоксиметил-естери наприклад, метоксиметил-, C_{1-6} алканойлоксиметил-естери, наприклад, півалоїлоксиметил-, фталідил-естери, C_{3-8} циклоалкоксикарбонтоксиди C_{1-6} алкіл-естери, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксietил-; 1,3-діоксолен-2-онілметил-естери наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметил-; та C_{1-6} алкоксикарбонілоксietил-естери, наприклад, 1-метоксикарбонілоксietиловий, та їх можна утворювати при будь-якій карбоксильній групі в сполуках цього винаходу.

Придатні фармацевтично прийнятні естери для гідроксилу охоплюють неорганічні естери, як-то фосфатні естери (охоплюючи фосфорамідні циклічні естери) та α -ацилоксіалкіл-етери та споріднені сполуки, які є результатом гідролітичного розкладу естеру *in vivo*, що дає вихідний гідроксил. Приклади α -ацилоксіалкіл-етерів охоплюють ацетоксиметоксильові та 2,2-диметилпропіонілоксиметоксильові. Вибір здатних до гідролізу *in vivo* утворюючих естери груп для гідроксилу, охоплюють C_{1-10} алканойл, наприклад, ацетил; бензоїл; фенілацетил; заміщені бензоїл та фенілацетил, C_{1-10} алкоксикарбоніл (що дає алкілкарбонати і естери), наприклад, етоксикарбоніл; ді-(C_{1-4})алкілкарбамоїл та N-(ді-(C_{1-4})алкіламіноетил)-N-(C_{1-4})алкілкарбамоїл (що дає карбамати); ді-(C_{1-4})алкіламіноацетил та карбоксіацетил. Приклади кільцевих замісників на фенілацетилі та бензоїлі охоплюють амінометил, (C_{1-4})алкіламінометил та ді-((C_{1-4})алкіл)амінометил, та морфоліно- або піперазиногрупи, приєднані кільцевим атомом нітрогену через метиленову групу до 3- або 4- позиції бензоїльного кільця. Інші цікаві здатні до гідролізу *in vivo* естери охоплюють, наприклад, $R^A C(O)O(C_{1-6})$ алкіл-CO-, де R^A , наприклад, представляє бензилокси-(C_{1-4})алкіл, або феніл). Придатні замісники на фенілі в таких естерах охоплюють, наприклад, 4-(C_{1-4})піперазино-(C_{1-4})алкіл, піперазино-(C_{1-4})алкіл та морфоліно-(C_{1-4})алкіл.

В цьому описі термін "алкіл" охоплює алкіли з нерозгалуженим та розгалуженим ланцюгом. Однак посилання на окремі алкілгрупи, як-то "пропіл", є характерними тільки для варіанту нерозгалуженого ланцюгу, та посилання на окремі алкіли з розгалуженим ланцюгом як-то т-бутил є характерними тільки для варіанту з розгалуженим ланцюгом. Наприклад, " C_{1-3} алкіл" охоплює метил, етил, пропіл та ізопропіл, а приклади " C_{1-6} алкілу" охоплюють приклади " C_{1-3} алкілу", а крім того т-бутил, пентил, 2,3-диметилпропіл, 3-метилбутил та гексил. Приклади " C_{1-8} алкілу" охоплюють приклади " C_{1-6} алкілу", а крім того гептил, 2,3-диметилпентил, 1-пропілбутил та октил. Аналогічні умови стосуються інших термінів, наприклад, " C_{2-6} алкеніл" охоплює вініл, аліл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метилбут-1-еніл, 1-пентеніл та 4-гексеніл, а приклади " C_{2-6} алкінілу" охоплюють етиніл, 1-пропініл, 3-бутініл, 2-пентініл та 1-метилпент-2-ініл.

" C_{3-7} карбоцикліл" - насичене, частково насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить 3-7 кільцевих атомів карбону де група $-CH_2-$ може, як варіант, бути заміненою $-C(O)-$. Придатні

приклади "карбоциклілу" - циклопропіл, циклопентил, цикло-бутил, циклогексил, циклогексеніл, 4-оксоциклогекс-1-ил та 3-оксоциклогепт-5-ен-1-іл.

Термін "галоген" стосується флуору, хлору, бром та йоду.

Приклади "C₁₋₆алкоксилу" охоплюють метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутилоксил, пентилоксил, 1-етилпропоксил та гексилоксил. Приклади "C₁₋₆алкіламіно" охоплюють метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно та 2-метилпропіламіно. Приклади "ді(C₁₋₆алкіл)аміно" охоплюють диметиламіно, N-метил-N-етиламіно, діетиламіно, N-пропіл-N-3-метилбутиламіно. Приклади "N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)аміно" охоплюють N-метил-N-феніламіно, N-пропіл-N-феніламіно та N-(2-метилбутил)-N-феніламіно. Приклади "N-(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу" - N-метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл та N-(2-етилбутил)карбамоїл. Приклади "N-(C₁₋₆алкіл)-N-(феніл)карбамоїл" охоплюють N-метил-N-фенілкарбамоїл, N-бутил-N-фенілкарбамоїл та N-(3-метилпентил)-N-(феніл)карбамоїл. Приклади "N,N-ді(C₁₋₆алкіл)карбамоїлу" охоплюють N,N-диметилкарбамоїл, N-метил-N-етилкарбамоїл та N-пропіл-N-(2-метилбутил)карбамоїл. Приклади "C₁₋₆алкілтіо" охоплюють метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо та 2-метилбутилтіо.

"Гетероарил" - моноциклічне або біциклічне арильне кільце, що містить 5-10 кільцевих атомів, з яких 1, 2, 3 або 4 кільцеві атоми вибрано із нітрогену, сульфору або кисню. Приклади гетероарилу охоплюють піроліл, фураніл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, ізоксадіазоліл, оксадіазоліл, ізотіадіазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, піридиноніл, піримідиніоніл, бензфураніл, бензтієно, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, індазоліл, бензізоксазоліл, бензізотіазоліл, бензтриазоліл, хінолініл, ізохінолініл, 4H-хромен-4-оніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, та нафтиридиніл. Гетероарил легко вибрано із групи: імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, фураніл, тієніл, ізоксазоліл або індазоліл. Повністю насичені гетероциклічні кільця охоплюють приклади, як-то оксетаніл, азетидиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, ізоксазолідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піперазиніл, піперазиноніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл-1-оксид, тіоморфолініл-1,1-діоксид, оксазинаноніл, хіноклідиніл, гомопіперидиніл та гомопіперазиніл, 9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нонаніл та тетрагідропіридиніл.

Приклади "3-8-членного кільця, що містить, як варіант, 1, 2 або 3 атоми, вибрані із O, S та NR⁸", охоплюють оксетаніл, азетидиніл, бензодіазоліл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, ізоксазолідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, піперазиніл, піперазиноніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфолініл-1-оксид, тіоморфолініл-1,1-діоксид, оксазинаноніл, хіноклідиніл, гомопіперидиніл та гомопіперазиніл тетрагідро-діоксаніл. Приклади "4-7-членної насиченої гетероциклічної кільцевої системи" охоплюють азетидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, піперазиноніл, гомопіперазиніл, тіоморфолініл,

тіоморфолініл-1-оксид, тіоморфолініл-1,1-діоксид, оксазинаноніл, хіноклідиніл та морфолініл.

Зрозуміло, якщо довільні замісники вибрано із "1, 2 або 3" груп, це визначення охоплює усі замісники, вибрані з одної з конкретних груп, або замісники, вибрані з двох з більшої кількості конкретних груп. Подібне правило стосується замісників, вибраних із "1 або 2" груп.

Прийнятні R¹, R², R³, та X такі:

R¹ - C₁₋₈алкіл, де групу заміщено фенілом, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор, хлор, бром, метоксил, метил та трифлуорометил.

X - -CH₂-, зв'язок, кисень, сульфур, сульфоксид, або сульфон;

R² - C₁₋₈алкіл, який, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи: C₁₋₆алкоксил, гідроксил та флуор; або

R² - 5-6-членне кільце, що містить, як варіант, 1,2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, S, -NR⁸, і де кільце, як варіант, є заміщеним -OR⁴.

R³ - C₃₋₇карбоцикліл, C₁₋₈алкіл, -NR⁵R⁶, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим, та один або більше кільцевих атомів карбону можуть утворювати карбонільну групу, і де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: ціано, гетероарил, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-, -COR²⁰-, -NR⁸COR⁹-, -SO₂R¹⁰-, -SO₂NR⁵R⁶-, C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: -OR²⁰-, -COR²⁰-, -NR¹⁸R¹⁹-, -CONR¹⁸R¹⁹-, феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил, де гетерокільце може бути частково або повністю насиченим; і де кожний феніл або гетероарил, як варіант, є заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: нітро, -OR²⁰-, -NR⁵R⁶-, -NR⁸COR⁹-, гетероарил, C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: ціано, -OR²⁰).

Прийнятні R⁴-R¹⁷ такі:

R⁴ - гідроген або C₁₋₆алкіл;

R⁵ та R⁶ вибрано із групи: C₁₋₆алкіл, або R⁵ та R⁶ разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4 - 7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить, як варіант, додатковий гетероатом, вибраний із кисню та нітрогену.

R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, незалежно, - гідроген, C₁₋₆алкіл або феніл.

Прийнятні R¹⁸-R²⁰ такі:

R¹⁸, R¹⁹ та R²⁰ - гідроген, феніл, гетероарил, або C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того заміщений NR⁸R⁹).

Переважні R¹, R², R³, та X такі:

R¹ - C₁₋₃алкіл (як-то -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂(CH₃)- або -CH₂(CH₃)CH₂-), де групу заміщено фенілом, як варіант, заміщено 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними із групи: флуор та хлор. Бензил є особливо переважним.

X - -CH₂-, зв'язок, кисень, або сульфур. Кисень є особливо переважним.

R² - C₁₋₈алкіл, як-то C₁₋₄алкіл, де група, як варіант, є заміщеною 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними із групи: C₁₋₃алкоксил (як-то метоксил, етоксил, циклопропілоксил або ізопропілоксил),

гідроксил та флуор, гідроксил є особливо переважним; або

R^2 - 5-членне кільце, що містить, як варіант, гетеро атом, вибраний із О або -NR⁸, і де кільце, як варіант, є заміщеним -OR⁴.

R^3 - C₁₋₃алкіл (як-то метил, етил, ізопропіл або циклопропіл) або -NR⁵R⁶ (як-то азетидиніл, піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, піперазиніл), феніл, моноциклічний або біциклічний гетероарил (як-то 1-метилімідазоліл або 1,2-диметилімідазоліл).

Переважні R^4 - R^{17} такі:

R^4 - гідроген, або C₁₋₃алкіл (як-то метил, етил, циклопропіл або ізопропіл)

R^5 та R^6 вибрано із групи: C₁₋₂алкіл (як-то метил та етил) або R^5 та R^6 разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4- -- 6-членне насичене гетероциклічне кільце (як-то азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл) або, що містить, як варіант, додатковий гетероатом, вибраний із оксигену (як-то морфолініл) або нітрогену (як-то піперазиніл).

R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , незалежно, - гідроген або C₁₋₂алкіл (як-то метил або етил).

Переважні R^{18} - R^{20} такі:

R^{18} , R^{19} та R^{20} - гідроген або C₁₋₆алкіл (як варіант, крім того заміщений NR⁸R⁹).

Такі позначення можна застосовувати там, де вони прийнятні з будь-якими визначеннями, формулою винаходу або втіленнями, описаними вище або нижче.

Конкретні сполуки винаходу охоплюють:

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

(R,S)-N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[3,4-дигідроксибутил]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід; та

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

N-(2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід; та

N-(2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(1S,2S)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-2-тіазолсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-піридинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-метансульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піролідинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-циклопропансульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-метансульфонамід

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

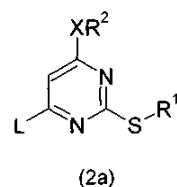
N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід

5-(азетидин-1-ілкарбоніл)-N-[2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл]фуран-2-сульфонамід

Кожна з вищезазначених сполук та фармацевтично прийнятних солей, сольватів або їхніх здатних до гідролізу in vivo естерів, узятих окремо, є конкретним аспектом винаходу.

Заявлений винахід подалі стосується способу отримання сполук формули (1) як описано вище, який полягає у:

(а) обробці сполуки формули (2a):



де R^1 , R^2 та X описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, як-то галоген, з сульфонамідами (R^3 SO₂NH₂), де R^3 описано у формулі (1).

та, як варіант, потім - (i), (ii), (iii), (iv), або (v) у будь-якому порядку:

i) видалення будь-яких захисних груп;

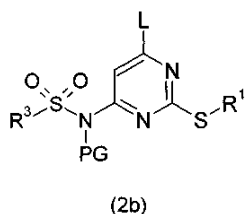
ii) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1)

iii) утворення солі

- iv) утворення проліків
- v) утворення здатного до гідролізу *in vivo* естеру.

Реакцію сполуки формули (2a), де R^1 , R^2 та X описано у формулі (1), з сульфона-мідами ($R^3SO_2NH_2$), де R^3 описано у формулі (1), можна проводити у присутності придатної основи, розчиннику та каталізатору при термальному або мікрохвильовому нагріванні. Приклади придатної основи охоплюють метал карбонати, як-то цезію, калію, літію або натрію. Найкращим є застосування цезій карбонату. Придатні розчинники охоплюють толуол та етери, як-то анізол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Переважним є застосування 1,4-діоксану. Температура реакції може бути між $10^\circ C$ та $120^\circ C$, переважно дорівнює $100^\circ C$. Приклади придатних каталізаторів охоплюють придатне джерело паладію(0), як-то паладій трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($Pd_2(dba)_3$), або тетракістрифенілфосфінпаладій ($Pd(Ph_3)_4$) (кожний в 0,01-0,5 моль еквівалентах) у присутності придатного ліганду, як-то (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс[дифенілфосфін] (Ксантфос), або 2-дициклогексил-фосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл або 2-дициклогексил-фосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл,1,1'-біфеніл (XPHOS) (кожний в 0,01-0,5 моль еквівалентах). Переважною комбінацією каталізатору є трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($Pd_2(dba)_3$) з 2-дициклогексил-фосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл,1,1'-біфенілом (Xphos) в 0,01-0,5 моль еквівалентах 1,4-діоксану при $100^\circ C$ з цезій карбонатом, як основою;

або (b) обробці сполуки формули (2b):



де R^1 та R^3 описано у формулі (1), L - відщеплювана група, як-то галоген, PG - прийнятна захисна група або гідроген, і де X - оксиген або сульфур, спиртами HOR^2 або тіолами HSR^2 , відповідно, де R^2 описано у формулі (1), у присутності придатної основи та розчиннику,

та, як варіант, потім - (i), (ii), (iii), (iv), або (v) у будь-якому порядку:

- i) видалення будь-яких захисних груп;
- ii) перетворення сполуки формули (1) в іншу сполуку формули (1)
- iii) утворення солі
- iv) утворення проліків
- v) утворення здатного до гідролізу *in vivo* естеру.

Приклади придатних основ охоплюють гідриди лужних металів, як-то Na або K, або алкоксиди металів, як-то Li, Na або K-трет-бутоксид, гексаметилдисилазиди лужних металів, як-то Li, Na або K-гексаметилдисилазид, або карбонати металів, як-то Na, K, Cs. Придатні розчинники охоплюють N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідион, толуол та

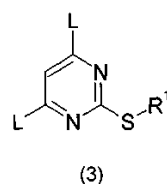
етери, як-то анізол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім.

Також, сполуки формули (1), де R^1 та R^3 описано у формулі (1), L - відщеплювана група, як-то галоген, PG - прийнятна захисна група або гідроген, а X - $-CH_2-$ або зв'язок, можна отримати з сполуки формули (2b), де R^2 описано у формулі (1) обробкою придатним алкеном згідно умов реакції типу "сполучення Хека" (Synlett, 2003, по 8 pp. 1133-1136) або з придатною бороновою кислотою або естером згідно умов реакції типу "сполучення Сузукі" (JACS, 1999, по 121, pp. 9550-9561, JACS 2001, по 123, pp. 10099-10100) у присутності придатного паладієвого каталізатору, ліганду, солі, основи та розчиннику при термальному або мікрохвильовому нагріванні.

Приклади придатних паладієвих каталізаторів, лігандів, солей, основ та розчинників для сполучень типу "Хека" охоплюють трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($Pd_2(dba)_3$), або паладій діацетат ($Pd(OAc)_2$); додаткові солі охоплюють калій хлорид, тетра-N-бутиламоній хлорид; основи охоплюють три-N-бутиламін або ди-ізопропілетиламін; а розчинники охоплюють N,N-диметилформамід або N-метил-піролідін-2-он.

Приклади придатних паладієвих каталізаторів, лігандів, солей, основ та розчинників для сполучень типу "Сузукі" охоплюють паладій діацетат; з лігандами три-циклогексилфосфін, або 2,2'біс-дициклогексил-фосфіно-1,1'-біфеніл або ди-т-бутил-фосфіно-1,1'-біфеніл або три-т-бутилфосфін; з калій фосфатом (K_3PO_4) або калій флуоридом у тетрагідрофурані або 1,4-діоксані.

Сполуки формули (2a), де R^1 , та R^2 описано у формулі (1), а X - оксиген або сульфур, можна отримати з сполуки формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, як-то галоген, обробкою спиртами HOR^2 або тіолами HSR^2 , де R^2 описано у формулі (1), у присутності придатної основи та розчиннику.



Приклади придатних основ охоплюють гідриди лужних металів, як-то Na або K, або алкоксиди металів, як-то Li, Na або K-трет-бутоксид, гексаметилдисилазиди лужних металів, як-то Li, Na або K-гексаметилдисилазид, або карбонати металів, як-то Na, K, Cs. Придатні розчинники охоплюють N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідион, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Переважно застосовується натрій гідрід у тетрагідрофурані при температурі від помірної до температури кипіння під зворотним холодильником.

Також сполуки формули (2a), де R^1 та R^2 описано у формулі (1), а X - $-CH_2-$ або зв'язок, можна отримати зі сполуки формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, як-то галоген, обробкою придатним алкеном згідно умов реакції типу "сполучення Хека" (Synlett, 2003, по 8

pp. 1133-1136) або придатною бороною кислотою, або естером згідно умов реакції типу "сполучення Сузукі" (JACS, 1999, по 121, pp. 9550-9561, JACS 2001, по 123, pp. 10099-10100) у присутності придатного паладієвого каталізатору, ліганду, солі, основи та розчиннику при термальному або мікрохвильовому нагріванні.

Для сполучень типу "Хека" приклади придатних паладієвих каталізаторів, солей, основ та розчинників охоплюють трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), або паладій діацетат ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$); адитивні солі охоплюють калій хлорид, тетра-N-бутиламоній хлорид; основи охоплюють трі-N-бутиламін або ди-ізопропілетиламін; розчинники охоплюють N,N-диметилформамід або N-метил-піролідін-2-он. Переважно застосовується паладій діацетат з тетра-N-бутиламоній хлоридом, з основою три-N-бутиламін у N,N-диметилформаміді при 95°C.

Приклади придатних паладієвих каталізаторів, лігандів, солей, основ та розчинників для сполучень типу "Сузукі" охоплюють паладій діацетат; з лігандами три-циклогексилфосфін, або 2,2'біс-дициклогексил-фосфіно-1,1'-біфеніл або ди-т-бутил-фосфіно-1,1'-біфеніл або три-т-бутилфосфін; з калій фосфатом (K_3PO_4) або калій флуоридом у тетрагідрофурані або 1,4-діоксані. Переважно застосовується паладій діацетат з лігандом 2,2'біс-дициклогексил-фосфіно-1,1'-біфеніл з калій фосфатом (K_3PO_4) у тетрагідрофурані при температурі дефлегмації.

Сполуки формули (2b), де R^1 та R^3 описано у формулі (1), L - відщеплювана група, як-то галоген, а PG є придатною захисною групою або галогеном, можна отримувати реакцією сполук формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, як-то галоген, з сульфонамідами ($\text{R}^3\text{SO}_2\text{NHPG}$), де R^3 описано у формулі (1), та PG є придатною захисною групою або гідрогеном, у присутності придатної основи, розчиннику та каталізатору при термальному або мікрохвильовому нагріванні.

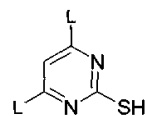
та, як варіант, потім - (i) або (ii) у будь-якому порядку:

- i) додавання будь-яких захисних груп;
- ii) перетворення сполуки формули (2b) в іншу сполуку формули (2b).

Приклади придатних основ охоплюють гідриди лужних металів, як-то Na або K, або алкоксиди металів, як-то Li, Na або K-трет-бутоксид, гексаметилдисилазиди лужних металів, як-то Li, Na або K-гексаметилдисилазид, або карбонати металів, як-то Na, K, Cs. Придатні розчинники охоплюють ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім. Температура реакції може бути 10°C-120°C. Приклади придатних каталізаторів охоплюють придатне джерело паладію(0), як-то тетракістрифенілфосфінпаладій ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$) або трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) у присутності придатного ліганду, як-то (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс[дифенілфосфін] (Ксантфос), або 2-дициклогексил-фосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл або 2-дициклогексил-фосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл, 1,1'-біфеніл (XPHOS).

Сполуки формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - галоген, можна отримувати з сполуки формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - OH, реакцією з засобом галогенування, як-то фосфористим оксихлоридом. Реакцію можна виконувати у присутності N,N-диметиланіліну при нагріванні зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (3), де R^1 описано у формулі (1), а L - OH;



(4)

можна отримувати з сполуки формули (4), де L - OH, реакцією з алкіл галогенідами (R^1A), де R^1 описано у формулі (1), та A є галогеном, у присутності придатної основи та розчиннику.

Приклади придатних основ охоплюють гідроксиди лужних металів, як-то Li, Na, або K, або карбонати металів, як-то Li, Na, K або Cs, або металацетати, як-то Li, Na, K або Cs, або алкоксиди металів, як-то Li, Na, K трет-бутоксид. Придатні розчинники охоплюють воду, N,N-диметиламіди, 1-метил-2-піролідинон, етери, як-то тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, глім та диглім, та спирти, як-то метанол, етанол та трет-бутанол або ацетонітрил. Переважно застосовано натрій ацетат в ацетонітрилі та воді при температурі 40°C.

Сполуки формули (4) - комерційно доступні, добре відомі в літературі, або їх можна легко отримувати, застосовуючи відомі способи.

В кожних описаних вище варіантах отримання сполуки формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу in vivo естеру, можна з визначених прийнятних або придатних речовин або умов реакції представляє окремий та відмінний аспект заявленого винаходу.

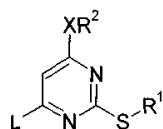
Слід добре розуміти спеціалістам у рівні техніки, що в способах заявленого винаходу деякі функціональні групи, як-то гідроксиди або аміногрупи у вихідних реагентах або інтермедіатах можуть потребувати захисту захисними групами. Таким чином отримання сполук формули (1) на відповідній стадії може охоплювати видалення одної або більше захисних груп. Захист та зняття захисту функціональних груп повністю описано в 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), та 'Protective Groups in Organic Chemistry Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Приклади прийнятних відщеплюваних груп наведено у звичайних хімічних посібниках, як-то "Organic Chemistry" by Jonathan Clayden et al, published by Oxford University Press (3rd Edn 2005) Вони охоплюють галоген, мезилат та тозилат. Галоген, як-то хлор - переважна відщеплювана група.

Сполуку формули (1) можна отримувати з іншої сполуки формули (1), а сполуку формули (2b) можна отримувати з сполуки формули (2b) хімічними модифікуваннями. Приклади хімічних модифікувань охоплюють звичайне алкілування, ари-

лування, гетероарилування, ацилування, сульфо-нілування, фосфорилювання, ароматичне галогенування та реакції сполучення. Ці реакції можна проводити додаванням нових замісників або модифікуванням існуючих замісників. Альтернативно існуючі замісники в сполуках формули (1) та формули (2b) можна модифікувати, наприклад, окисненням, відновленням, елімінуванням, гідролізом або іншими реакціями розкладу, що дає інші сполуки формули (1) та формули (2b) відповідно.

Сполуки формули (2a)



(2a)

де R^1 , R^2 та X описано у формулі (1), а L - відщеплювана група, як-то галоген, за умови, якщо R^1 - бензил, X - оксиген, R^2 - метил, тоді L не є хлором, або коли R^1 - бензил, X - зв'язок, R^2 - пропіл, тоді L не є хлором, представляють подальший аспект винаходу.

Вищенаведені сполуки формули (1) можна перетворити у фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або здатний до гідролізу *in vivo* їх естер, розглянуто вище. Сіль - переважно основно-адитивна сіль.

Сполуки формули (1) мають активність фармацевтичних препаратів, особливо як модулятори активності рецептору хемокіну (особливо CXCR2), та їх можна застосовувати в лікуванні (терапевтичному або профілактичному) станів/хвороб у людини та тварин, які підсилюються або спричинюються надлишковим або нерегульованим продукуванням хемокінів. Приклади таких станів/хвороб охоплюють (кожний взято незалежно):

(1) дихальний тракт - обструктивні хвороби дихальних шляхів, охоплюючи хронічну обструктивну легеневу хворобу (ХОЛХ); астму, як-то бронхіальну, алергічну, інфекційно-алергічну, екзогенну астму та пилову астму, особливо хронічну або застарілу астму (наприклад, пізню астму та гіперчутливість дихальних шляхів); бронхіт; гострий, алергічний, атрофічний риніт та хронічний риніт, охоплюючи казеозний риніт, гіпертрофічний риніт, гнійний риніт, сухий риніт та медикаментозний риніт; мембранний риніт, охоплюючи крупозний, фібринозний та псевдомембранний риніт та золотушний риніт; сезонний риніт, охоплюючи нервову нежить (сінна пропасниця) та вазомоторний риніт; саркоїдоз, легені фермера та споріднені хвороби, фіброїдні легені та ідіопатична інтерстиціальна пневмонія;

(2) кістки та суглоби - ревматоїдний артрит, серонегативні спондилоартропатії (охоплюючи анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит та хворобу Рейтера), хвороба Бекхета, синдром Шегрена та системний склероз;

(3) шкіра - псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит та інші екзематозний дерматит, себореїчний дерматит, лишайникова платиподія, пемфігус, бульозний пемфігус, бульозний епідер-

моліз, кропив'янка, ангіодерміт, васкуліт, еритема, шкіряна еозінофілія, увеїт, осередкове облісіння та весняний кон'юнктивіт;

(4) шлунково-кишковий тракт - хвороба черевної порожнини, проктит, еозінофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, сумнівний коліт, мікроскопічний коліт, запальна хвороба кишечника, синдром подразненої товстої кишки, незапальна діарея, харчові алергії, котрі мають ефекти віддалені від кишок, наприклад, мігрень, риніт та екзема;

(5) центральна та периферійна нервова система - нейродегенеративні хвороби та деменційні розлади, наприклад хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз та інші хвороби моторних нейронів, хвороба Крейтцфельда-Якобса та інші пріонні хвороби, енцефалопатія ВІЛ (Комплекс слабоумства при СНІД), хвороба Хантінгтона, лобно-скроневе слабоумство та судинне слабоумство; поліневропатії, наприклад, інфекційний поліневрит, хронічна запальна демієлінізуювальний полірадикулоневрит, мультифокальна рухова невропатія, плексопатії; демієлінізація ЦНС, наприклад, розсіяний склероз, гострий розсіяний/геморагічний енцефаломієліт, та підгострий склерозуючий паненцефаліт; нейром'язові розлади, наприклад, злоскісна міастенія та синдром Ламберта-Ітона; спинальні розлади, наприклад, тропічний спастичний парепарез, та синдром задубіння людини; паранеопластичні синдроми, наприклад, мозочкова дегенерація та енцефаломієліт; травма ЦНС; мігрень; та інсульт.

(6) інша хвороба тканин та системна хвороба - атеросклероз, синдром набутого імунodefіциту (СНІД), червоний вовчак, системний вовчак, еритематоз, тиреоїдит Хашимото, діабет I типу, нефротичний синдром, еозінофілія фасцит, гіпер-IgE-синдром, лепроматозна лепра та геморагічна пурпура; післяопераційне рубцеве зрощення та сепсис.

(7) відторгнення алотрансплантату - гостре та хронічне, наприклад, після трансплантації нирок, серця, печінки, легенів, кісткового мозку, шкіри та рогівки; та хронічна хвороба трансплантат проти хазяїна;

(8) ракові пухлини - особливо недрібноклітинний рак легень (NSCLC), злоскісна меланома, рак простати та луската саркома та пухлинні метастази, немеланомний рак шкіри та хемозапобігання метастазів;

(9) хвороби, в яких ангіогенез асоційовано з підвищеними рівнями хемокіну CXCR2 (наприклад, NSCLC, діабетична ретинопатія);

(10) кістозний фіброз;

(11) рана від опіків та хронічні виразки шкіри;

(12) репродуктивні хвороби - наприклад, розлади овуляції, менструації та імплантації, передчасні пологи, ендометріоз;

(13) травма від повторної перфузії - у серці, мозку, периферійних кінцівках та інших органах, інгібування атеросклерозу.

Таким чином, заявлений винахід стосується сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, для застосування у терапії.

Переважно сполуки винаходу застосовують для лікування хвороб, де рецептор хемокіну належить до надсімейства CXС-рецепторів хемокіну, більш переважно, цільовим рецептором хемокіну є рецептор CXCR2.

Конкретними станами, які можна лікувати сполуками винаходу є рак, хвороби, в яких ангіогенез асоційовано з підвищеними рівнями хемокіну CXCR2, та запальні хвороби, як-то астма, алергічний риніт, ХОЛХ, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальні хвороби кишечника, остеоартрит або остеопороз.

Згідно з подальшим аспектом заявленого винаходу сполуки формули (1) можуть бути корисними як антагоністи рецептору CX3CR1. Очікується, що такі сполуки особливо корисні в лікуванні розладів центральної та периферійної нервової системи та інших станів, для яких характерна активація мікроглії та/або інфільтрація лейкоцитів (наприклад, інсульт/ішемія та травма голови). Зокрема, сполуки показані для застосування в лікуванні нейродегенеративних розладів або демієлінізуючої хвороби ссавців, охоплюючи людину. Особливо сполуки показані для застосування в лікуванні розсіяного склерозу. Також показано, що сполуки корисні в лікуванні болю, ревматоїдного артрит, остеоартриту, інсульту, атеросклерозу та легеневої артеріальної гіпертензії.

Сполуки винаходу також можна застосовувати для лікування хвороб, в яких рецептор хемокіну належить до надсімейства CCR-рецепторів хемокіну, більш переважно, цільовим рецептором хемокіну є рецептор CCR2b.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, для застосування як медикаменту.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, як визначено вище, для застосування як медикаменту для лікування хвороб людини або станів, в яких є корисним модулювання активності рецептору хемокіну.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, для застосування як медикаменту для лікуванні астми, алергічного риніту, раку, ХОЛХ, ревматоїдного артрит, псоріазу, запальних кишкових хвороб, остеоартриту або остеопорозу.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, у виготовленні медикаменту для застосування у терапії.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, у виготовленні медикаменту для лікування хвороб людини або станів, у якому є корисним модулювання активності рецептору хемокіну.

Згідно з ще одним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, у виготовленні медикаменту для лікування астми, алергічного риніту, раку, ХОЛХ, ревматоїдного артрит, псоріазу, запальних кишкових хвороб, остеоартриту або остеопорозу.

У контексті заявленого опису, термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо немає особливих показань супроти. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" слід тлумачити відповідно.

Також згідно з винаходом запропоновано спосіб лікування опосередкованої хемокіном хвороби, де хемокін зв'язується з рецептором хемокіну (особливо CXCR2), який полягає у застосуванні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули, або фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище.

Згідно з винаходом також запропоновано спосіб лікування запальних хвороб, головним чином астми, алергічного риніту, ХОЛХ, ревматоїдного артрит, псоріазу, запальних кишкових хвороб, остеоартриту або остеопорозу у пацієнта, потерпаючого від названих хвороб або при ризику названих хвороб, який полягає у застосуванні пацієнтом терапевтично ефективної кількості сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище.

Для вищенаведених терапевтичних застосувань призначене дозування слід, кінцево, змінювати залежно від застосованої сполуки, способу застосування, бажаного лікування та вказаного розладу.

Сполуки формули (1) та їхні фармацевтично прийнятні солі, сольвати або здатні до гідролізу *in vivo* естери можна застосовувати як такі, але звичайно слід застосовувати у вигляді фармацевтичної композиції, у якій сполука/сіль/сольват/естер формули (1) (активна складова) є в асоціації з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу застосування, фармацевтична композиція переважно повинна містити 0,05-99 мас.%, переважніше 0,05-80 мас.%, ще переважніше 0,10-70 мас.%, та навіть переважніше 0,10-50 мас.% активної складової.

Згідно із заявленим винаходом також запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (1), або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, або здатний до гідролізу *in vivo* її естер, які визначено вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Згідно з винаходом подалі запропоновано спосіб отримання фармацевтичної композиції винаходу, яка містить суміш сполуки формули (1), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, або здатного до гідролізу *in vivo* естеру, які визначено вище, з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Фармацевтичні композиції можна застосовувати місцево (наприклад, до легенів та/або дихальних шляхів або шкіри) у вигляді розчинів, суспензій, аерозолів гептафлуоро-

алкану та сухих порошкових композицій; або системно, наприклад, пероральним застосуванням у вигляді таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним застосуванням у вигляді розчинів або суспензій, або підшкірним застосуванням або ректальним застосуванням у вигляді супозиторіїв або трансдермально. Переважно сполуки винаходу застосовано перорально.

Крім їх застосування як терапевтичних медикаментів, сполуки формули (1) та їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати або здатні до гідролізу *in vivo* естери є також корисними як фармакологічні засоби в розвитку та стандартизації тест-систем *in vitro* та *in vivo* для визначення ефекту модулювання активності хемокіну на лабораторних тваринах, як-то котах, собаках, кролях, мавпах, пацюках та мишах, як частина пошуку нових терапевтичних засобів.

Винахід подалі стосується комбінованих лікувань, де сполуку формули (1) або фармацевтично прийнятні солі, сольват, або здатний до гідролізу *in vivo* її естер, або фармацевтичну композицію або композицію, яка містить сполуку формули (1) застосовано одночасно або послідовно з лікуванням та/або засобом для лікування будь-якої одної хвороби з групи: астма, алергічний риніт, рак, ХОЛХ, ревматоїдний артрит, псоріаз, запальна кишкова хвороба, синдром подразненої товстої кишки, остеоартриту або остеопорозу.

Зокрема, для лікування запальних хвороб ревматоїдного артрити, псоріазу, запальної кишкової хвороби, синдрому подразненої товстої кишки, ХОЛХ, астми та алергічного риніту сполуки винаходу можна комбінувати з засобами, як-то інгібітори TNF- α , як-то анти-TNF моноклональні антитіла (як-то ремікад, CDP-870 та D.sub2.E.sub7.) та молекули рецептору TNF імунглобуліну (як-то Enbrel.reg.), неселективні інгібітори COX-1/COX-2 (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, як-то напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолон, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб та еторикоксиб) низькодозовий метотрексат, лефуномід; циклезонід; гідроксихлорохін, d-пеніциламін, ауранофін, парентеральне або пероральне золото. Для запальної хвороби кишечника та розладу подразненої кишки подальші прийнятні засоби охоплюють сульфалазин та 5-ASAs, місцеві та системні стероїди, імуномодулятори та імуносупресанти, антибіотики, пробіотики та антиінтегрини.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з речовиною з групи: інгібітор біосинтезу лейкотрієну, інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоніст активуючого 5-ліпоксигеназу білку (FLAP), як-то зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепок-салін; AbbotT-79175; AbbotT-85761; N-(5-заміщені)-тіофен-2-алкілсульфонаміди; 2,6-ди-трет-бутилфенол гідрозони; метокситетрагідропірани, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридинілзаміщені сполуки 2-ціанонафталіну, як-то L-739,010; сполуки 2-

ціанохіноліну, як-то L-746,530; сполуки індолу та хіноліну, як-то MK-591, MK-886, та BAY x 1005.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з речовиною з групи: антагоніст рецептору лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., та LTE.sub4. вибрано із групи: фенотіазин-3-они, як-то L-651,392; амідіносполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазоласт; бензолкарбоксімідаміди, як-то BIII 284/260; та сполуки, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY x 7195.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з інгібітором PDE4, охоплюючи інгібітори ізоформи PDE4D.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з антагоністами антигістамінного рецептору H.sub1., як-то цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, астемізол, азеластин та хлорфенірамін.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з антагоністом гастрозахисного рецептору H.sub2.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з судинозвужуючим симпатоміметичним засобом α .sub1.- та α .sub2.-адреноміметиком, як-то пропіл-гекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилметазолін гідрохлорид та етилнорепінефрин гідрохлорид.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з холінергічними засобами, як-то іпратропіум бромід; тіотропіум бромід; окситропіум бромід; пірензепін; та телензепін.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з β .sub1.- -- β .sub4.-адреноміметиками, як-то метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, альбутерол, салбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталін, орципиреналін, бутолтерол мезилат та пірбутерол; або метилксантанінами, охоплюючи офілін та амінофілін; натрій хромоглікатом; або антагоністом мускаринового рецептору (M1, M2, та M3).

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з міметиком і інсуліноподібного фактору росту типу I (IGF-1).

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з дихальним глюкокортикоїдом зі зниженою системною бічною дією, як-то преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцинолон ацетонід, беклометазон дипропінат, будезонід, флутиказон пропінат, та мометазон фураат.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з інгібітором матриксних металопртеаз (MMP), як-то, стромелізину, колагенази, та желатинази, а також агреканазу; особливо колагеназа-1 (MMP-1), колагеназа-2 (MMP-8), колагеназа-3 (MMP-13), стромелізін-1 (MMP-3), стромелізін-2 (MMP-10), та стромелізін-3 (MMP-11) та MMP-12.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з іншими модуляторами функції рецептору хемокіну, як-то CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6,

CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для сімейства C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для сімейства C-X-C) та CX₃CR1 для сімейства C-X₃-C.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з антивірусними засобами, як-то вірацепт, AZT, ацикловір та фамцикловір, та антисептичними сполуками, як-то валант.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з серцево-судинними засобами, як-то блокатори кальцієвого каналу, ліпідонизувальними засобами, як-то статини, фібриати, бета-блокатори, інгібітори Асе, антагоністи рецептору ангіотензину-2 та інгібітори агрегації тромбоцитів.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з засобами ЦНС, як-то антидепресанти (як-то сертралін), ліками проти паркінсонізму (як-то депреніл, L-допа, рекуїп, мірапекс, інгібітори MAOB, як-то селегін та расагілін, інгібітори comP, як-то тасмар, інгібітори A-2, інгібітори ресорбції допаміну, антагоністи NMDA, агоністи нікотину, агоністи допаміну та інгібітори синтази оксиду азоту нейроналу), та ліками проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібітори COX-2, пропентофулін або метрифонат.

Заявлений винахід крім того стосується композиції сполуки винаходу з речовинами з групи: (i) інгібітори триптази; (ii) антагоністи фактору активації тромбоциту (PAF); (iii) інгібітори перетворення інтерлейкіну ферменту (ICE); (iv) інгібітори IMPDH; (v) антагоністи інгібіторів злипання молекул, охоплюючи VLA-4; (vi) капсини; (vii) інгібітори MAP кінази; (viii) інгібітори глюкоза-6 фосфатдегідрогенази; (ix) антагоністи кінін-B.sub1. - та B.sub2. - рецептору; (x) засоби проти подагри, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітори ксантиноксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричні засоби, наприклад, пробенецид, сульфінпіразон, та бензбромарон; (xiii) сокогінні гормони росту; (xiv) трансформувальний фактор росту (TGFβ); (xv) тромбоцитарний фактор росту (PDGF); (xvi) фактор росту фібробласту, наприклад, базовий фібробласту фактор росту (bFGF); (xvii) стимулювальний фактор колонії гранулоциту макрофагу (GM-CSF); (xviii) крем капсаїцину; (xix) антагоністи рецептору тахікініну NK.sub1. та NK.sub3., вибрані із NKP-608C; SB-233412 (талнетант); та D-4418; (xx) інгібітори еластази, вибрані із UT-77 та ZD-0892; (xxi) інгібітори TNF α -перетворювального ферменту (TACE); (xxii) інгібітори індукваного оксид азоту синтази (iNOS) або (xxiii) молекула рецептор-гомологічного хемоатрактанту, експресованого на клітинах TH2, (антагоністи CRTH2).

Сполуки заявленого винаходу також можна застосовувати в композиції із засобами проти остеопорозу, як-то ролоксифен, дролоксифен, лозофоксифен або фосомакс та імуносупресивними засобами, як-то FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн та метотрексат.

Сполуки винаходу також можна застосовувати в композиції з існуючими терапевтичними засобами для лікування остеоартриту. Придатні засоби, застосовані в композиції, охоплюють звичайні нестероїдні протизапальні засоби (нижче - NSAID), як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти,

як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетпрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, апазон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин, інгібітори COX-2, як-то целекоксиб, валдекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, анальгетики та внутрішньосуглобові ліки, як-то кортикостероїди та гіалуронової кислоти, як-то гіалган та сунвіск, та антагоністи рецептору P2X7.

Сполуки винаходу також можна застосовувати в композиції з існуючими терапевтичними засобами для лікування раку. Придатні засоби, застосовані в композиції, охоплюють:

(i) антипрофілеративні/протипухлинні ліки та їх комбінації, як застосовано в медичній онкології, як-то алкілувальні засоби (наприклад, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамід, нітроген-мустард, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфат та нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, як-то подібний флуоропіримідинам 5-флуороурацил та тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабінозид, гідрокси-сечовина, гемцитабін та паклітаксел (Таксол®)); протипухлинні антибіотики (наприклад, подібні антрациклінам адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин та мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, подібні алкалоїдам вінка вінкрістин, вінбластин, віндезин, вінорелбін, та подібні таксоїдам таксол та таксотер); та інгібітори топоізомерази (наприклад, подібні епіподофілотоксинам етопозид та теніпозид, амсакрин, топотекан та камптоцин);

(ii) цитостатичні засоби, як-то антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та іодоксифен), регулятори зниження оестрогену (наприклад, фулвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гoserelin, лейпрорелін та бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол та ексеместан) та інгібітори 5 α -редуктази, як-то фінастерид;

(iii) Засоби, які інгібують інвазію клітин раку (наприклад, подібний інгібіторам металопротеїнази маримастат та інгібітори функції рецептору активатору плазміногену урокінази);

(iv) інгібітори функції фактору росту, наприклад, так інгібітори охоплюють антитіла фактору росту, антитіла рецептору фактору росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Герцептин™] та анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази та інгібітори серин/треонінкінази, наприклад, інгібітори сімейства епідермального фактору росту (наприклад, інгібітори EGFR-сімейства тирозинкінази, як-то N-(3-хлор-4-флуорофеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (еролотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорофеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства тромбоцитарного фактору росту та, наприклад, інгібітори сімейства фактору росту гепатоциту;

(v) антиангіральні засоби, як-то такі, що інгібують дії судинного ендотеліального фактору росту, (наприклад, антитіло антисудинного ендотеліального фактору росту клітин бевацизумаб [Авастин™], сполуки, як-то розкриті в міжнародних заявках на патенти WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354) та сполуки, що працюють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ та ангіостатин);

(vi) засоби, що ушкоджують судини, як-то комбrestaтин A4 та сполуки, розкриті в міжнародних заявках на патенти WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 та WO02/08213;

(vii) антисенсорні лікування, наприклад, спрямовані на цілі, наведені вище, як-то ISIS 2503, анти-gas антисенс;

(viii) підходи генної терапії, охоплюючи наприклад, підходи до заміщення аберантних генів, як-то аберантний p53, аберантний BRCA1 або BRCA2, підходи GDEPT (пролікова терапія генспрямованого ферменту), зі застосуванням цитозиндеамінази, тимідин-кінази або бактеріального ферменту нітроредуктази та підходи до підвищення толерантності пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія мультирезистентності до ліків; та

(ix) імунотерапевтичні підходи, охоплюючи наприклад, підходи ex-vivo та in vivo до підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, як-то трансфекція цитокінами, як-то інтерлейкіном 2, інтерлейкіном 4 або фактором стимулювання колоній гранулоцитів-макрофагів, підходи до зниження T-клітинної енергії, підходи із застосуванням трансфетованих імунних клітин, як-то цитокін-трансфетованих дендритних клітин, підходи із застосуванням ліній цитокін-трансфетованих пухлинних клітин та підходи із застосуванням антиідіотипичних антитіл.

Фармакологічні дані

Аналіз зв'язування ліганду

[¹²⁵I]IL-8 (людини, рекомбінантний) з особливою активністю 2000 Ки/ммоль закупали в Amersham, U.K.. Усі інші хімікати були аналітичного класу. Високі рівні hrCXCR2 експресували в клітинах HEK 293 (293 клітинах ECACC No. 85120602 нирок зародку людини) (Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267, pp. 16283-16291). hrCXCR2 кДНК підсилювали та клонували із мРНК нейтрофілів людини. ДНК клонували в PCRScript (Stratagene) та клони ідентифікували, застосовуючи ДНК. Кодувальну послідовність субклонували у вектор експресії еукаріоту RcCMV (інвітроген). Плазмиду ДНК отримували, застосовуючи Quiagen Megaprep 2500 та трансфетували в клітини HEK 293, застосовуючи реагент ліпофектамін (Gibco BRL). Клітини клону з найвищою експресією збирали в забуферований фосфатом фізіологічний розчин, що містить 0,2%мас./об. етиленедіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА), та центрифугували (200 g, 5 хвилин). Гранули клітин ресуспендували в охолодженому льодом гомогенізаційному буфері [10 ммоль ГЕПЕС (pH 7,4), 1 ммоль дитіотрейтолу, 1 ммоль ЕДТА та панель інгібіторів протеази (1 ммоль фенілметилсульфонілфлуориду, 2 мг/мл інгібітору трипсину сої, 3 ммоль бензамідину, 0,5 мг/мл лей-

пептину та 100 мг/мл бацитрацину)] та клітини залишали набухати протягом 10 хвилин. Препарат клітин деструктували, застосовуючи ручний скляний ступковий/PTFE пестиковий гомогенізатор та клітинні мембрани збирали центрифугуванням (45 хвилин, 100000 g, 4°C). Препарат мембран зберігали при -70°C у гомогенізаційному буфері, доповненому розчином солі Тироде (137 ммоль NaCl, 2,7 ммоль KCl, 0,4 ммоль NaH₂PO₄), 0,1%мас./об. желатином та 10 об.% гліцерином.

Усі аналізи виконували в 96-коміркових фільтраційних планшетах MultiScreen 0,45 мкм (Millipore, U.K.). Кожний аналіз містив приблизно 50 пмоль [¹²⁵I]IL-8 та мембран (еквівалентно приблизно 200000 клітин) в буфері для аналізу [розчин солі Тироде, доповнений 10 ммоль ГЕПЕС (pH 7,4), 1,8 ммоль CaCl₂, 1 ммоль MgCl₂, 0,125 мг/мл бацитрацину та 0,1%мас./об.) желатину]. Крім того, сполуку формули (I) згідно з прикладами попередньо розчиняли в ДМСО та додавали ДМСО до кінцевої концентрації 1 об.%. аналіз ініціювали додаванням мембран та після 1,5 годин при кімнатній температурі мембрани збирали фільтрацією, застосовуючи вакуумний колектор Millipore MultiScreen та промивали двічі буфером для аналізу (без бацитрацину). Допоміжний планшет видаляли з планшетного комплекту MultiScreen, фільтри сушили при кімнатній температурі, вибивали та тоді підраховували на γ-лічильнику Cobra.

Знайдено, що сполуки формули (I) згідно з прикладами 1-156 мають величини pK₅₀ більше 5,0.

Аналіз мобілізації внутрішньоклітинного кальцію

Нейтрофіли людини отримували з ЕДТА-обробленої периферійної крові, як описано раніше (Baly et al. (1997) Methods in Enzymology 287 pp. 70-72), в буфері збереження [розчин солі Тироде (137 ммоль NaCl, 2,7 ммоль KCl, 0,4 ммоль NaH₂PO₄), доповненому 5,7 ммоль глюкози та 10 ммоль ГЕПЕС (pH 7,4)].

Хемокин GROα (людини, рекомбінантний) закупали в R&D Systems (Abingdon, U.K.). Усі інші хімікати були аналітичного класу. Зміни у внутрішньоклітинному вільному кальції визначали флуориметрично зануренням нейтрофілів у чутливий кальцію флуоресцентний барвник, fluo-3, як описано раніше (Merritt et al. (1990) Biochem. J. 269, pp. 513-519). Клітини завантажували протягом 1 години при 37°C у завантажувальний буфер (збережувальний буфер з 0,1%мас./об.) желатином), що містить 5 мкм fluo-3-AM-естеру, промивали завантажувальним буфером та тоді ресуспендували в розчині солі Тироде, доповненому 5,7 ммоль глюкози, 0,1%мас./об. бичачим сироватковим альбуміном (BSA), 1,8 ммоль CaCl₂ та 1 ммоль MgCl₂. Клітини додавали піпеткою у 96-комірковий мікропланшет (Costar, Boston, U.S.) з темними стінками та прозорим дном та центрифугували (200 g, 5 хвилин, кімнатна температура).

Сполуку формули (I) з прикладів попередньо розчиняли в ДМСО та додавали до кінцевої концентрації ДМСО 0,1% (об'єм в об'ємі). Аналізи ініціювали додаванням A₅₀-концентрації GROD та спостерігали короточасне збільшення флуоресценції fluo-3 (λ_{зб}=490 нм та λ_{ЕМ}=520 нм), застосо-

вуючи FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.).

Сполуки формули (I) з прикладів тестували та визначали як антагоністи рецептору CXCR2 у нейтрофілах людини.

Винахід подалі ілюстровано наступними неомежуючими прикладами, в яких, якщо не встановлено інше:

(i) коли надано спектр ядерного магнітного резонансу (ЯМР), його визначали на спектрометрі Varian Unity Inova 300 або 400 МГц. Дані ^1H ЯМР наведено у вигляді величин дельта для головних діагностичних протонів, наданих в частинах на мільйон (млн^{-1}) відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту.

(ii) Мас-спектрометричний (МС) спектр визначали на спектрометрі Finnigan Mat SSQ7000 або Micromass Platform.

(iii) сполуки заголовку та підзаголовку прикладів та способів названо, застосовуючи програму ACD/Name (варіант 4,55) від Advanced Chemical Development Inc, Canada.

(iv) Звичайну фазову хроматографію на колонці та звичайну фазову верх виконували, застосовуючи колонку з оксидом силіцію. Очистку реверсно-фазовою рідинною хроматографією високого тиску (ВЕРХ) виконували, застосовуючи Waters Micromass LCZ з насосним регулятором Waters 600, детектором Waters 2487 та колектором фракцій Gilson FC024 або очисну систему Waters Delta Prep 4000 або Gilson Auto, застосовуючи реверсно-фазову колонку з оксидом силіцію Symmetry, NovaPak або Ex-Terra.

(v) Застосовано наступні скорочення:

AcOH оцтова кислота

CHCl_3 хлороформ

ДХМ дихлорметан

ДМФ N,N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

Et_2O діетиловий етер

EtOAc етилацетат

MgSO_4 магній сульфат

NMP 1-метилпіролідин-2-он

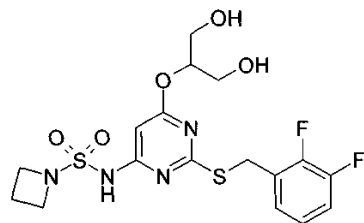
ТГФ тетрагідрофуран

H_2O вода

NH_3 аміак

Приклад 1

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До суспензії N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії iv) (220 мг) в метанолі (5 мл)/воді (0,1 мл) додавали піридин п-толуолсульфонат (20 мг) та суміш перемішували при навколишній тем-

пературі 1,5 години, тоді - при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 20 годин, реакційну суміш випаровували, суспендували у воді та екстрагували етилацетатом (x2). Комбіновані органічні шари сушили магній сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 98:2 суміш метилен хлориду та метанолу як елюент що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 120 мг.

МС: XIAT(+ve) 463, $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (ДМСО) δ 2,13 (квінтет, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,89 (t, 4), 4,44 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 5,13 (квінтет, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,17 (dq, 1H), 7,36 (dq, 1H), 7,45 (dt, 1H), 11,11 (bs, 1H);

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]піримідин-4,6-діол

До кашки 2-меркаптопіримідин-4,6-діолу (55,6 г) у воді (735 мл) додавали натрій ацетат (47,4 г) з перемішуванням, що призводить до повного розчинення через 20 хвилин. Тоді додавали краплями за 15 хвилин розчин 2,3-дифлуоробензил броміду (80 г) в ацетонітрилі (73,5 мл), та отриману суміш нагрівали при 40°C з перемішуванням протягом 18 годин. Після охолодження до навколишньої температури отриманий осад фільтрували та промивали H_2O (1L) перед висушуванням у вакуумі при 100°C , що дає придатну сполуку як твердий крем. Вихід: 101,5 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 7,74 (1H, s), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 4,48 (2H, s).

ii) 4,6-Дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин

До суміші придатного продукту стадії i) (101,5 г) з бензилтриетиламоній хлоридом (8,6 г) в 1,2-диметоксетані (550 мл) додавали фосфор оксихлорид (70 мл) і суміш нагрівали при 85°C протягом 5 годин. Реакція дозволяла охолотитися та перед розподіленням між етилацетатом та льодяною водою розчинники та надлишок фосфор оксихлориду видаляли у вакуумі. Шари відокремлювали та висушену (MgSO_4) органічні складові концентрували у вакуумі, що дає сирий продукт як біле коричневе масло, яке застигало при стоянні. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці (4% EtOAc/ізо-гексан), що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 90 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 7,74 (1H, s), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 4,48 (2H, s).

iii) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідин

До розчину 2-феніл-1,3-діоксан-5-олу (484 мг) в безводному тетрагідрофурані (10 мл) при 0°C додавали 60% натрій гідрід (110 мг), і суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом 25 хвилин. Після охолодження до навколишньої температури додавали 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт стадії ii) (75 мг) та реакцію нагрівали під зворотним холодильником протягом ще 90 хвилин. Реакційній суміші дозволяли охолотитися, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (x3). Комбіновані органічні шари сушили магній сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хро-

матографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи 95:5 - 90:10 суміш ізо-гексану та етилацетату як елюент, що дає сполуку підзаголовку як білу тверду речовину. Вихід: 350 мг.

МС: XIAT(+ve) 451 [M+H⁺]

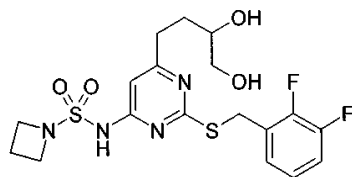
iv) N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

Суміш азетидин-1-сульфонамід (420 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (37 мг), цезій карбонату (380 мг) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідину (350 мг) в безводному діоксані (8 мл) нагрівали під зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли метилен хлоридом, фільтрували через арбоцел та фільтрат випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи як елюент суміш ізо-гексану та етилацетату 80:20 - 70:30, що дає сполуку підзаголовку як білу тверду речовину. Вихід: 220 мг.

МС: XIAT(+ve) 551 [M+H⁺]

Приклад 2

(R,S)-N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[3,4-дигідроксибутил]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Розчин N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)-етил]-піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії iii) (43 мг) та піридин паратолуолсульфонату (43 мг) в метанолі (1 мл) та одну краплю води нагрівали при 60°C протягом 1,5 годин. Розчин охолоджували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в дихлорметані та промивали водою, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Твердий жовтий залишок очищали препаративною планшетною хроматографією, елюючи етилацетатом. Віділений продукт розчиняли в дихлорметані та розчинник випаровували при кімнатній температурі під зниженим тиском, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід 20 мг.

МС: XIAT(-ve) 459 [M-1]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 11,18 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (q, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,57(d, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (t, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,12 (p, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,53 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) (цис/транс) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)-вініл]-піримідин

Суміш 4,6-дихлор-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1 стадія ii) (0,5 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (45 мг), 2,2-диметил-4-вініл-1,3-діоксолану (630 мг), три-N-бутиламіну (610 мг) та тетра-N-бутиламоній хлориду (460 мг) в безводному N,N-диметилформаміді (6,5 мл) нагрівали при 90°C протягом 3 годин. Тоді перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 10% діетиловим етером в ізо-гексані, що дає сполуку підзаголовку як жовте в'язке масло. Вихід: 98 мг.

МС: XIAT(+ve) 399 [M+1]

ii) (R,S)

4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)етил]-піримідин

Розчин продукту стадії i) (96,8 мг) в етанолі (10 мл) гідрогенізували на платина оксиді (5 мг) при 3 атмосферах протягом 2 діб. Подалі додавали оксид платини (20 мг) та суміш гідрогенізували протягом ще 3 діб при 5 атмосферах. Каталізатор фільтрували (Целіт) та фільтрат випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 10% діетиловим етером в ізо-гексані, що дає сполуку підзаголовку як в'язке масло. Вихід: 33 мг.

МС: XIAT(+ve) 401 [M+1]

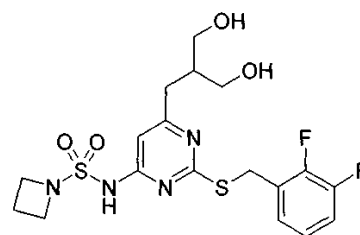
iii) (R,S)-N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-(2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)-етил]-піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Розчин продукту стадії ii) (47 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (6 мг), азетидин-1-сульфонамід (62 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл,1,1'-біфенілу (XPHOS) (6 мг) та цезій карбонат (52 мг) в безводному діоксані (1 мл) нагрівали при 100°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Додавали оцтову кислоту (0,2 мл) та відокремлену органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 40% етилацетатом в ізо-гексані, що дає сполуку підзаголовку як жовте в'язке масло. Вихід: 46 мг.

МС: XIAT(+ve) 501 [M+1]

Приклад 3

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Розчин N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил]-4-

піримідиніл)азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії ii) (78 мг) та піридин пара-толуолсульфонату (79 мг) в метанолі (1,8 мл) та одну краплю води нагрівали при 60°C протягом 15 хвилин. Розчин охолоджували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в дихлорметані та промивали 2N хлоридною кислотою та водою, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дає в'язке жовте масло (17 мг). Промивні води комбінували, pH регулювали до 5 водним натрій гідрокарбонатом та тоді екстрагували етилацетатом. Органічний розчин сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишкове в'язке масло розчиняли в дихлорметані та розчинник випаровували при кімнатній температурі під зниженим тиском, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід 62 мг.

МС: XIAT(-ve) 459 [M-1]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 11,17 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (s, 4H), 3,92 (t, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,57 (d, 2H), 2,12 (p, 2H), 1,98 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил]піримідин

Розчин 0,5M 9-борбіцикло[3,3,1]нонану (9-BBN) у тетрагідрофурани (17,12 мл) та 2,2-диметил-5-метилен-1,3-діоксан (Tet. Lett. (1988) 29 (45) 5703-5706) (1,3 г) нагрівали при 45°C протягом 18 годин. Розчин охолоджували та додавали до суміші паладій(II) ацетату, калій фосфату (1,16 г), (біфеніл-2-іл)дициклогексил-фосфіну (0,14 г) та 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (1,5 г) при перемішуванні під азотом. Суміш нагрівали в мікрохвилях при 70°C, 250W протягом повних 1,5 годин, тоді 70°C на гарячій політі протягом 2 діб. Реакційну суміш адсорбували на силікагелі, розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 20% етилацетатом в ізо-гексані, що дає жовте масло. Масло подалі очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи дихлорметаном, що дає продукт підзаголовку як в'язке масло. Вихід: 110 мг.

МС: XIAT(-ve) 399 [M-1]

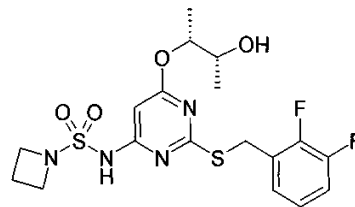
ii) N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил]-4-піримідиніл)азетидин-1-сульфонамід

Розчин продукту стадії i) (109 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (14 мг), азетидин-1-сульфонамід (145 мг), 2-дициклогексил-фосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл, 1,1'-біфеніл (XPHOS) (14 мг) та цезій карбонат (120 мг) в безводному діоксані (2,3 мл) нагрівали при 100°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Додавали оцтову кислоту (0,2 мл) та відокремлену органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 40% етилацетатом в ізо-гексані, що дає сполуку підзаголовку як жовте в'язке масло. Вихід: 78 мг.

МС: XIAT(-ve) 499 [M-1]

Приклад 4

N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1 стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (150 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (25 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл (XPHOS) (25 мг), цезій карбонату (244 мг) та (2R,3R)-3-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]бутан-2-ол (200 мг) в безводному діоксані (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 79 мг

МС: XIAT (+ve) 461 [M+1]

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 7,26-7,22 (1H, m), 7,10-6,99 (2H, m), 6,33 (1H, s), 5,07-5,00 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,02 (4H, t), 3,89-3,82 (1H, m), 2,25 (2H, квінтер), 1,26-1,21 (6H, m).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

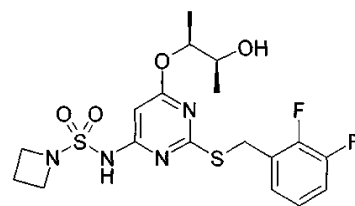
i) (2R,3R)-3-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]бутан-2-ол

До розчину (2R,3R)-бутан-2,3-діолу (250 мг) та 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія (ii)) (427 мг) в безводному тетрагідрофурани (20 мл) при температурі навколишнього середовища додавали 60% натрій гідрід (33,4 мг). Після перемішування протягом 15 хвилин реакційну суміш розподіляли між водн. розчином амоній хлориду та етилацетатом. Органічні складові збирали, сушили (MgSO₄) та розчинники видаляли під вакуумом, що дає придатну сполуку як безбарвну смолу. Вихід: 525 мг.

МС: XIAT(+ve) 361 [M+H⁺]

Приклад 5

N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S,2S)-2-гідрокси-1-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 4, застосовуючи су-

міш азетидин-1-сульфонамід (150 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (25 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPPOS) (25 мг), цезій карбонату (244 мг) та (2S,3S)-3-({6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)бутан-2-олу (200 мг) в безводному діоксані (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 60 мг

МС: ХІАТ (+ve) 461 [M+1]

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 7,25-7,21 (1H, m), 7,10-6,99 (2H, m), 6,32 (1H, s), 5,07-5,00 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,02 (4H, t), 3,88-3,81 (1H, m), 2,26 (2H, квінтет), 1,26-1,21 (6H, m).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

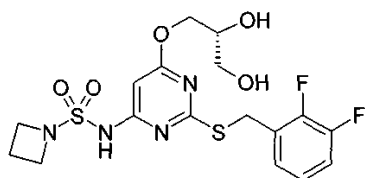
i) (2S,3S)-3-({6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)бутан-2-ол

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 4, стадія (i), застосовуючи (2S,3S)-бутан-2,3-діол (250 мг) та 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія (ii)) (427 мг) в безводному тетрагідрофурані (20 мл) та 60% натрій гідрид (33,4 мг), що дає придатну сполуку як безбарвну смолу. Вихід: 440 мг.

МС: ХІАТ (+ve) 361 [M+H⁺]

Приклад 6

N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(2R)-2,3-дигідроксипропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(2S)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-илметокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії ii) (0,34 г) в метанолі (5 мл)/H₂O (0,1 мл) додавали піридин п-толуолсульфонат (78 мг) та суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 годин та тоді - температура навколишнього середовища протягом 20 годин. Реакційну суміш випаровували, суспендували в H₂O та екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи ДХМ/МеОН (98:2) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: ХІАТ (+ve) 463 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 2,13 (квінтет, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,82 (t, 4H), 4,16 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,67 (t, 1H), 4,97 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 11,13 (br s, 1H);

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2S)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-илметокси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи (2S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-метанол (0,46 г) та 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія (ii)) (0,75 г) в ТГФ (8 мл) та 60% натрій гідрид (39 мг), що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,70 г.

МС: ХІАТ (+ve) 403/405 [M+H⁺]

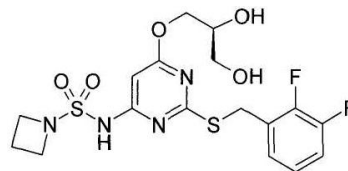
ii) N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2S)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-илметокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,25 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (83 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPPOS) (43 мг), цезій карбонату (0,44 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2S)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-илметокси]-піримідину (0,40 г) в діоксані (8 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (градієнт 1:9-1:2) як елюент, що дає придатну сполуку як біле жовте масло. Вихід: 0,34 г.

МС: ХІАТ (+ve) 543 [M+H⁺]

Приклад 7

N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2S)-2,3-дигідроксипропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксил]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії ii) (0,48 г) в метанолі (5 мл)/H₂O (0,1 мл) додавали піридин п-толуолсульфонат (0,12 г) та суміш перемішували при нагріванні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували, суспендували в H₂O та екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок порошокували ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,30 г.

МС: ХІАТ (+ve) 463 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 2,15 (квінтет, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,90 (t, 4H), 4,17 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,67 (t, 1H), 4,98 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 11,13 (br s, 1H);

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксил]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи 2,2-диметил-(4R)-1,3-діоксолан-4-метанол (0,26 г) та 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,50 г) в ТГФ (5 мл) та 60% натрій гідрид (79 мг), що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,47 г.

МС: XIAT(+ve) 403/405 [M+H⁺]

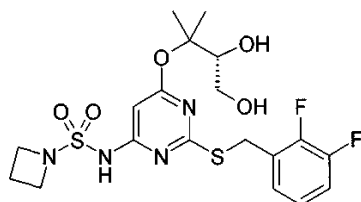
ii) N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксил]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,24 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,11 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (55 мг), цезій карбонату (0,57 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метоксил]-піримідину (0,47 г) в діоксані (8 мл). Очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,49 г.

МС: XIAT(+ve) 503 [M+H⁺]

Приклад 8

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(2R)-2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До суспензії N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт від, стадія iii) 0,34 г) в ДХМ (9 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,61 г) та суміш перемішували при навколишній температурі 35 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насичен. розчином натрій гідрокарбонату та екстрагували ДХМ (x3). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MeOH/ДХМ (99:1 - 98:2 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу піну. Вихід: 0,20 г.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMSO) 1,41 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,16 (квінтет, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,91 (t, 4H), 4,46 (m, 3H), 4,98 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 11,06 (br s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) α,α-2,2-тетраметил-(4R)-1,3-діоксолан-4-метанол

До безводного церій (III) хлориду (8,1 г гептагідрату сушили під високим вакуумом при 150°C протягом 20 годин) додавали ТГФ (10 мл), тоді - метиллітій (1,6 M, 11,7 мл) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 10 хвилин. Додавали розчин метилового естеру 2,2-диметил-(4R)-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (1 г) в ТГФ (5 мл) та суміш перемішували при навколишній температурі 1,5 години. Реакційну суміш гасили повільним додаванням H₂O (10 мл) та тоді екстрагували Et₂O (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,40 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,16 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,96 (m, 2H).

ii) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи α,α-2,2-тетраметил-(4R)-1,3-діоксолан-4-метанол (0,32 г) та 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,56 г) в ТГФ (5 мл) та 60% натрій гідрид (80 мг), що дає придатну сполуку як біле жовте масло. Вихід: 0,43 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,16 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,26 (m, 1H).

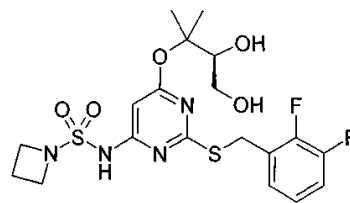
iii) N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,20 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (91 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (42 мг), цезій карбонату (0,49 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-піримідину (0,43 г) в діоксані (8 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як білу жовту піну. Вихід: 0,43 г.

МС: XIAT(-ve) 529 [M+H⁺]

Приклад 9

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(2S)-2,3-дигідрокси-1,1-диметилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До суспензії N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії iii) (0,37 г) в ДХМ (10 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,66 г) та суміш перемішували при навколишній температурі 1 годину. Реакційну суміш розбавляли насичен. розчином натрій гідрокарбонату та екстрагували ДХМ (x3). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MeOH/ДХМ (градієнт 99:1 - 98:2) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,16 г.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,15 (квінтет, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,90 (t, 4H), 4,44 (m, 3H), 4,98 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 11,06 (brs, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) α,α-2,2-тетраметил-(4S)-1,3-діоксолан-4-метанол

До безводного церій (III) хлориду (8,1 г гептагідрату сушили під високим вакуумом при 150°C протягом 20 годин) додавали ТГФ (10 мл) тоді - метиллітій (1,6M, 11,7 мл) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 10 хвилин. Додавали розчин метилового естеру 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (1 г) в ТГФ (5 мл) та суміш перемішували при навколишній температурі 1,5 години. Реакційну суміш гасили повільним додаванням H₂O (10 мл) і тоді екстрагували Et₂O (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,75 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), і 3,97 (m, 2H).

ii) 4-Хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи α,α-2,2-тетраметил-(4S)-1,3-діоксолан-4-метанол (0,32 г) та 4,6-дихлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,56 г) в ТГФ (5 мл) та 60% натрій гідрид (80 мг), що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 0,37 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,15 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 3,88 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,26 (m, 1H).

iii) N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

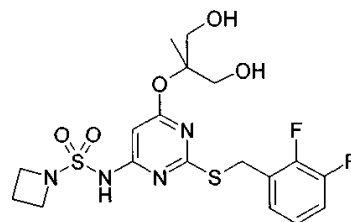
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано з патентом WO 2004/011443, 0,17 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (78 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-

біфенілу (XPHOS) (40 мг), цезій карбонату (0,42 г) та 4-хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-1-метилетокси]-піримідину (0,37 г) в діоксані (8 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8 - 3:7 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 0,37 г.

МС: XIAT(-ve) 529 [M+H⁺]

Приклад 10

N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До суспензії N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2,5-триметил-1,3-діоксан-5-іл)окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії ii) (0,46 г) в ДХМ (15 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,85 г) та суміш перемішували та температура навколишнього середовища - протягом 30 хвилин. Додавали насичений розчин натрій гідрокарбонату та тоді екстрагували ДХМ (x4). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MeOH/ДХМ (99:1 - 98:2 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу піну. Вихід: 100 мг.

МС: XIAT(-ve) 475 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,43 (s, 3H), 2,15 (квінтет, 2H), 3,63 (dd, 2H), 3,73 (dd, 2H), 3,92 (t, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,78 (t, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 11,06 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2,5-триметил-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи 2,2,5-триметил-1,3-діоксан-5-ол (як отримано в Synthesis, 1998, p. 879) (0,29 г) та 4,6-дихлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,51 г) в ТГФ (5 мл) та 60% натрій гідрид (80 мг), що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,44 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,16 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,26 (m, 1H).

ii) N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2,5-триметил-1,3-діоксан-5-іл)окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

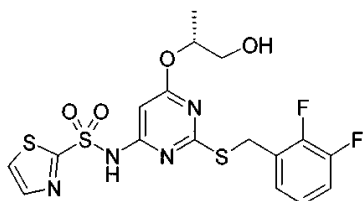
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано з патентом WO 2004/011443, 0,22 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (97 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-

біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,52 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2,2,5-триметил-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідину (0,44 г) в діоксані (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8 - 3:7 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 0,46 г.

МС: XIAT(+ve) 517 [M+H⁺]

Приклад 11

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-2-тіазолсульфонамід



До розчину 2-[[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-тіазолілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл)окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт стадії ii) (0,11 г) в ТГФ (3 мл) додавали літій боргідрид (2М розчин в ТГФ, 0,23 мл) та суміш перемішували при навколишній температурі 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, гасили 0,5М розчином HCl та водну складову екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MeOH/ДХМ (градієнт 99:1 - 98:2) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 15 мг.

МС: XIAT(+ve) 475 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,44 (d, 3H), 3,72 (m, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл)окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи 2-гідрокси-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер (1,45 мл) та 4,6-дихлор-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (3 г) в ТГФ (40 мл) та 60% натрій гідрид (0,55 г), що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 2,85 г.

МС: XIAT(+ve) 389/391 [M+H⁺]

ii) 2-[[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(2-тіазолілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл)окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

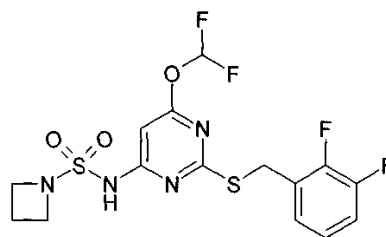
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш 2-тіазолсульфонамід (0,17 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (64 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (33 мг), цезій карбонату (0,34 г) та 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл)окси]-(2R)-пропіонової кислоти етило-

вого естеру (0,27 г) в діоксані (5 мл). Очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи EtOAc/ізогексан (градієнт 1:9 - 1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 0,11 г.

МС: XIAT(+ve) 517 [M+H⁺]

Приклад 12

N-[6-(дифлуорометокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,11 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,10 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (60 мг), цезій карбонату (0,26 г), 4-хлор-6-(дифлуорометокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-піримідину (продукт стадії ii) (0,18 г) та безводного діоксану (5 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент та придатні фракції випаровували. Отримане масло порошокували діетиловим етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 70 мг.

МС: XIAT(+ve) 439 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 2,13 (квінтет, 2H), 3,93 (t, 4H), 4,50 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 11,53 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 6-(дифлуорометокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідинол

До розчину 2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4,6-піримідиндіолу (3 г) в ДМФ (30 мл) додавали цезій карбонат (4,3 г) та хлоридифлуоро-оцтової кислоти натрієву сіль (1,9 г). Отриману суміш нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували тоді розбавляли H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали з H₂O та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,4 г.

МС: XIAT(+ve) 421 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 4,53 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,75 (t, 1H).

ii) 4-хлор-6-(дифлуорометокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-піримідин

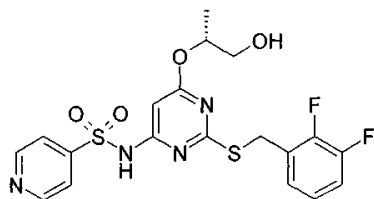
До розчину 6-(дифлуорометокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідинолу (продукт стадії i) (0,4 г) в 1,2-диметоксіетані додавали бензилтриетиламоній хлорид (3 мг) та фосфорис-

тий оксихлорид (0,23 мл). Отриману суміш нагрівали під зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували тоді розбавляли H_2O та екстрагували $EtOAc$. Органічний шар промивали H_2O та сушили ($MgSO_4$), фільтрували та випаровували. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи $EtOAc$ /ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,35 г.

1H ЯМР: δ ($DMCO$) 4,54 (s, 2H), 7,12-7,22 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,81 (t, 1H).

Приклад 13

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-піридинсульфонамід



До розчину N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-4-піримідиніл]-4-піридинсульфонамід (продукт стадії iv). (100 мг) в $MeOH$ (10 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (31 мг) та анізол (0,15 г). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію розподіляли між $EtOAc$ (100 мл) та H_2O (100 мл). Тоді подали екстрагували водний шар $EtOAc$ (2x100 мл). Комбіновані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи TFA (0,2%)/ $MeCN$, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 50 мг.

МС: $XIAT(+ve)$ 496 $[M+H]^+$

1H ЯМР: δ ($DMCO$) 1,13 (d, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,06-5,12 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 7,07-7,38 (m, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,86 (d, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-піридинсульфонамід

При кімнатній температурі протягом 3 годин через розчин 4-піридинтіону (3,33 г) в конц. HCl (22,5 мл) та H_2O (6 мл) барботували газ хлор. Потім реакційну суміш виливали на лід (15 г), та тоді кашку перенесли до охолодженого льодом 0,88 аміаку (120 мл). Тоді цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі перед концентруванням у вакуумі до початку випадіння твердого в осад. У цей момент реакційну суміш охолоджували протягом ночі у холодильнику та тверде збирали фільтрацією як жовту тверду речовину. Вихід: 1,51 г.

1H ЯМР: δ ($DMCO$) 7,73 (s, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,84 (d, 2H).

ii) (2R)-1-(трифенілметокси)-2-пропанол

До суспензії (2R)-1,2-пропандіолу (1,9 мл) в толуолі (20 мл) додавали триетиламін (8,3 мл) та 4-диметиламінопіридин (32 мг). Суміш охолоджували льодом і додавали 1,1',1''-(хлорометиліден)трис-бензол (6,6 г), та суміш перемішували при навколишній температурі 20 го-

дин. Реакційну суміш розбавляли толуолом, тоді екстрагували розчином амоній хлориду (x2), тоді розсол (x1) та органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували та випаровували. Отримане масло порошували ізо-гексаном, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 4 г.

1H ЯМР: δ ($CDCl_3$) 1,09 (d, 3H), 2,34 (d, 1H), 2,97 (dt, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,97 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,45 (m, 6H).

iii) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iii), застосовуючи (2R)-1-(трифенілметокси)-2-пропанол (1,35г) та 4,6-дихлор-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія (ii) (1 г), в ТГФ (15 мл) та 60% натрій гідріді (0,18 г), що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 1,8 г.

МС: $XIAT(+ve)$ 589 $[M+H]^+$

iv) N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-4-піримідиніл]-4-піридинсульфонамід

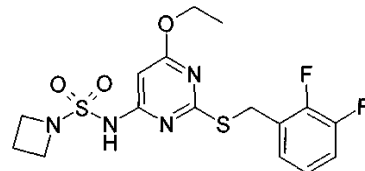
Суміш 4-піридинсульфонамід (продукт стадії i) (0,21 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,66 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину (продукт стадії iii) (0,40 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ, фільтрували через арбоцел та фільтрат випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи систему TFA (0,2%)/ $MeCN$, що дає сполуку заголовку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,21 г.

МС: $XIAT(+ve)$ 711 $[M+H]^+$

1H ЯМР: δ ($DMCO$) 8,85-8,76 (m, 2H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 18H), 6,03 (s, 1H), 5,44-5,35 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 3H).

Приклад 14

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,17 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (75 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (40 мг), цезій карбонату (0,40 г) 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-піримідину (продукт стадії i) (0,26 г)) в діоксані (5 мл). Очищали хроматографією на колонці з

силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:9) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,17 г.

МС: ХІАТ(+ve) 417 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,27 (t, 3H), 2,13 (квінтет, 2H), 3,90 (t, 4H), 4,34 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 11,11 (brs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

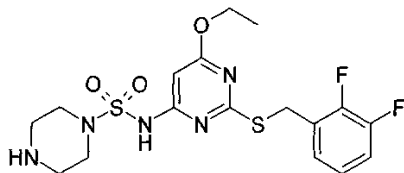
i) 4-Хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-піримідин

До розчину 4,6-дихлор-2-[[2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (0,50 г) в етанолі (5 мл) додавали 60% натрій гідрид (72 мг) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 6 годин. Суміш розводили H₂O та екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,53 г.

МС: ХІАТ(+ve) 317/319 [M+H⁺]

Приклад 15

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід



До розчину 4-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-4-піримідиніл)амін]сульфоніл]-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетиллвого естеру (продукт стадії ii) (0,24 г) в ДХМ (2 мл) додавали трифлуороцтову кислоту (2 мл) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 2,5 години. Реакційну суміш випаровували, залишок азеотропували ДХМ (x2) і тоді очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішами ацетонітрилу/водн. 0,2% трифлуороцтової кислоти, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,18 г.

МС: ХІАТ(+ve) 446 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,28 (t, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 4,36 (q, 2H), 4,47 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,73 (brs, 1H), 11,33 (brs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-(Аміноссульфоніл)-1,1-диметилетилловий естер-1-піперазинкарбонова кислота

До розчину 1,1-диметилетилловий естер-1-піперазинкарбонової кислоти (2,94 г) в діоксані (40мл) додавали сульфамід (4,0 г). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 години. Реакційній суміші дозволяли охолодитися перед концентруванням у вакуумі. Залишок розподіляли між EtOAc (300 мл) та H₂O (300 мл) та подали водну фазу екстрагували (2x300 мл) EtOAc. Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікаге-

лем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 2,03 г.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,41 (s, 9H), 2,89 (t, 4H), 3,40 (t, 4H), 6,81 (s, 2H).

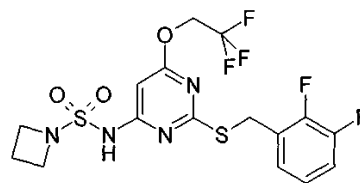
ii) 4-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-4-піримідиніл)амін]сульфоніл]-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетилловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-(аміноссульфоніл)-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетиллового естеру (продукт стадії i) (0,29 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (67 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (35 мг), цезій карбонату (0,36 г) та 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-етокси-піримідину (продукт із прикладу 14, стадія i) (0,23 г) в діоксані (5 мл). Очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:9 - 1:3 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,25г.

МС: ХІАТ(-ve) 544 [M+H⁺]

Приклад 16

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,14 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (60 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (30 мг), цезій карбонату (0,32 г), 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-піримідин (продукт стадії i) (0,24г) в діоксані (5 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:9 - 2:8 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,11 г.

МС: ХІАТ(+ve) 471 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,1 (квінтет, 2H), 3,83 (t, 4H), 4,51 (s, 2H), 5,03 (q, 2H), 6,22 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 11,33 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

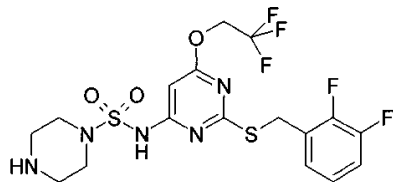
i) 4-Хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iii), застосовуючи 2,2,2-трифлуоретанол (0,16 мл) та 4,6-дихлор-2-[[2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,60 г) в ТГФ (6 мл) та 60% натрій гідрид (94 мг), що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,6 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 4,54 (s, 2H, 5,14 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (m, 2H).

Приклад 17

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід



До розчину 4-[[[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-4-піримідиніл]амін]сульфоніл]-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетилового естеру (продукт стадії i) (0,21 г) в ДХМ (2 мл) додавали трифлуороцтову кислоту (2 мл) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 4 години. Реакційну суміш випаровували, залишок азеотропували Et_2O (x2) і тоді очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішами ацетонітрилу/водн. 0,2% трифлуороцтової кислоти, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,14 г.

МС: XIAT(+ve) 500 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 3,17 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 5,06 (q, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,96-7,42 (m, 3H), 8,82 (br s, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

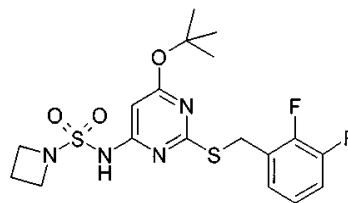
i) 4-[[[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-4-піримідиніл]амін]сульфоніл]-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-(аміносильфоніл)-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетилового естеру (продукт із прикладу 15, стадія i), 0,40 г), трис(дифенілденацетон)дипаладію(0) (91 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (48 мг), цезій карбонату (0,49 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(2,2,2-трифлуоретокси)-піримідину (продукт із прикладу 16, стадія i) (0,37 г) в діоксані (6 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (1:9 - 2:8 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,22 г.

МС: XIAT(-ve) 598 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 18

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(1,1-диметилетокси)-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,16 г), трис(дифенілденацетон)дипаладію(0) (70 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (36 мг), цезій карбонату (0,37 г) та 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(1,1-диметилетокси)-піримідину (продукт стадії i) (0,26 г) в діоксані (6 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (1:9 - 2:8 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,28 г.

МС: XIAT(-ve) 443 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 1,48 (s, 9H), 2,16 (квінтет, 2H), 3,92 (t, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 11,05 (br s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

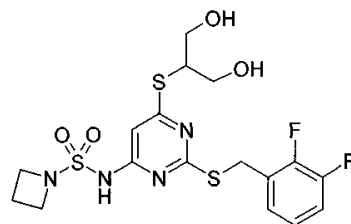
i) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-(1,1-диметилетокси)-піримідин

До розчину 4,6-Дихлоро-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (2 г) в ТГФ (20 мл) додавали калій трет-бутоксид (0,8 г) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 20 годин. Подалі додавали калій трет-бутоксид (0,8 г) та реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 4 години. Суміш розводили H_2O та екстрагували EtOAc (x3). Комбіновані органічні шари промивали H_2O та сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували. Отримане масло очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (99:1 - 98:2 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,68 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 1,50 (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,37 (m, 2H).

Приклад 19

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]тіо]-піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Розчин N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-феніл-1,3-діоксан-5-іл]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії ii) (0,11 г) та піридин пара-толуолсульфонату (99 мг) в метанолі (5 мл) та H_2O (2 краплі) нагрівали при

60°C протягом 1 години. Розчин охолоджували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали H₂O, сушили (MgSO₄) та фільтрували. Розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/ізо-гексаном (8:2), що дає придатний продукт як жовту смолу. Смолу розчиняли в ДХМ та метанолі, фільтрували через деревне вугілля та фільтрат випаровували під зниженим тиском. Залишок твердого сушили під високим вакуумом при 40°C, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 50 мг.

МС: XIAT(-ve) 477 [M-H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,13 (m, 2H), 3,66 (октет, 4H), 3,92 (t, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,99 (t, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 11,18 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)тіо]піримідин

Натрій метоксид (0,1 мл 25-30% розчину метанолу) додавали до розчину етил S-(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)етантіоату (0,12 г; отримано згідно з процедурою в Chem. Pharm. Bull., 2000, 48, (5), р. 694-707) в ТГФ (2 мл). Після перемішування протягом 15 хвилин, додавали продукт прикладу 1, стадія ii) (0,12 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи Et₂O/ізо-гексаном (1:9), що дає придатний продукт як бежеву тверду речовину. Вихід: 0,18 г.

МС: XIAT(+ve) 467/469 [M+H]

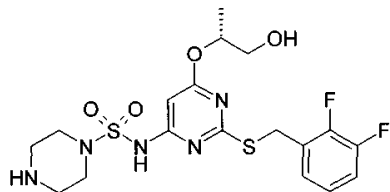
ii) N-[2-[[[2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,11 г) та 4-хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)тіо]піримідину (продукт стадії i) (0,17 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc/ізо-гексаном (2:8), що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 0,11 г.

МС: XIAT(+ve) 567 [M+H]

Приклад 20

N-[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід



До розчину 4-[[[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]амін]сульфоніл], 1,1-диметилетилмовий естер1-піперазинкарбонової кислоти (продукт стадії ii) (0,23 г) в ДХМ (3 мл)

додавали трифлуороцтову кислоту (3 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляли та залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи спосіб TFA (0,2%)/MeCN, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 77 мг.

МС: XIAT(+ve) 476 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,13 (d, 3H), 3,01-3,05 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 4H), 4,34-4,41 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

(i) 4-[[[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]амін]сульфоніл], 1,1-диметилетилмовий естер1-піперазинкарбонової кислоти

Суміш 4-(аміноссульфоніл)-1,1-диметилетилмовий естер-1-піперазинкарбонової кислоти (продукт прикладу 15, стадія i) (0,40 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (1 г) та (2R)-пропіонова кислота-2-[[[6-хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-, етилового естеру (продукт із прикладу 11, стадія i) (0,40 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 20 хвилин. Реакцію фільтрували через арбоцел і тоді розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл) та подали водну фазу екстрагували EtOAc (2x200 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 0,93 г.

МС: XIAT(+ve) 618 [M+H⁺]

(ii), 4-[[[2-[[[2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]амін]сульфоніл]-, 1,1-диметилетилмовий естер1-піперазинкарбонової кислоти

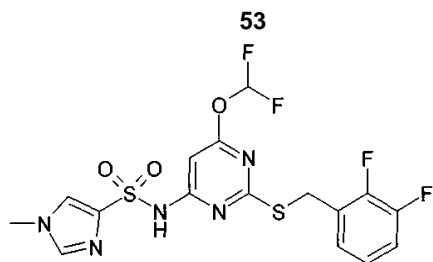
До розчину 4-[[[2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]амін]сульфоніл], 1,1-диметилетилмовий естер-1-піперазинкарбонової кислоти (продукт стадії i) (0,93 г) в ТГФ (20 мл) додавали 2M LiBH₄ в ТГФ (3,0 мл). Потім реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому відкритому контейнері при 500C, 300W з охолодженням протягом 10 хвилин. Реакційну суміш тоді гасили 2N HCl та летючі складові випаровували. Залишок тоді розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл), подали водну фазу екстрагували EtOAc (2x200 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували та залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи спосіб TFA (0,2%)/MeCN, що дає сполуку заголовку як чисте масло.

Вихід: 0,23 г.

МС: XIAT(+ve) 576 [M+H⁺]

Приклад 21

N-[6-(дифлуорометокси)-2-[[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



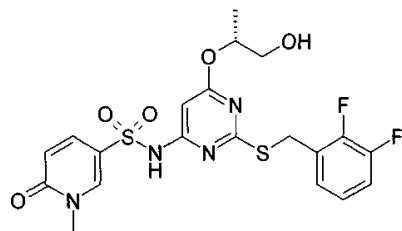
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід (0,25 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,10 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (60 мг), цезій карбонату (0,26 г), 4-хлор-6-(дифлуорометокси)-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо-піримідину (продукт прикладу 12, стадія ii) (0,18 г) та безводного діоксану (5 мл). Очищали порошкуванням метанолом/ДХМ. Отриману білу тверду речовину розводили H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H₂O (x2) тоді - розсолон та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Отримане масло порошували метанолом/ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 15мг.

МС: XIAT(+ve) 464 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 3,67 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Приклад 22

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридинсульфонамід



До розчину N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-4-піримідиніл]-1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридинсульфонамід (продукт стадії ii) (0,16 г) в MeOH (10 мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (50 мг) та анізол (0,22 г). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакція розподіляла між EtOAc (100 мл) та H₂O (100 мл). Подалі екстрагували водний шар EtOAc (2x100 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи TFA (0,2%)/MeCN, що дає білу тверду речовину. Вихід: 9 мг.

МС: XIAT(+ve) 499 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (CD₃OD) 1,12 (d, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 2H), 4,30-4,33 (m, 2H), 5,08-5,19 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,93-7,11 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,39 (d, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) [(1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридиніл)сульфоніл]-, 1,1-диметилетиловий естер кабаїнова кислота

Хлоросульфоніл ізоціанат (6 мл) додавали краплями до розчину 2-метил-2-пропанолу (6,5 мл) в ДХМ (75 мл) при 0°C. Через 5 хвилин додавали краплями 1-метил-2(1H)-піридинон (9 мл) а потім також додавали краплями N,N-діізопропілетиламін (14,5 мл). Тоді реакційній суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом 18 годин. До реакційної суміші додавали H₂O (100 мл) та органічний шар відокремлювали. Подалі водну фазу екстрагували ДХМ (2x100 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 7 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 3,62 (s, 3H), 6,60-6,64 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H).

ii) 4-Піридинсульфонамід-N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-4-піримідиніл]

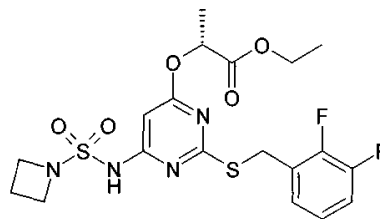
Суміш [(1,6-дигідро-1-метил-6-оксо-3-піридиніл)сульфоніл]-, 1,1-диметилетиловий естер кабаїнової кислоти (продукт стадії i) (0,60 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (1 г) та 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину (продукт прикладу 13, стадія iii), 0,40 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили ДХМ, фільтрували через арбоцел та фільтрат випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи TFA (0,2%)/MeCN систем, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,12 г.

МС: XIAT(+ve) 741 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,16-1,23 (m, 3H), 3,06 (d, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,33-4,41 (m, 2H), 5,39-5,47 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 17H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H).

Приклад 23

2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]- (2R)-пропіонової кислоти етиловий естер



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,61 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,15 г), 2-

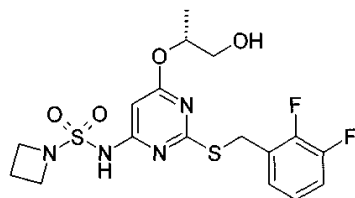
дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (105 мг), цезій карбонату (0,77 г), 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 11, стадія i) (0,61 г) та діоксану (15 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи MeOH/ДХМ (5:95) як елюент, а потім - реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 46 мг.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,12 (t, 3H), 1,49 (d, 3H), 2,14 (квінтет, 2H), 3,92 (t, 4H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,42 (dd, 2H), 5,26 (q, 1H), 6,21 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 11,24 (s, 1H).

Приклад 24

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



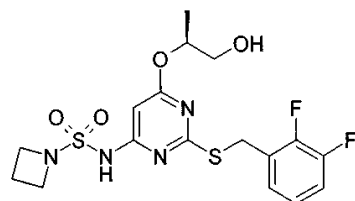
До суспензії 2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру, (продукт прикладу 23) (0,40 г) в ТГФ (10 мл) краплями додавали 2М літій боргідрид в ТГФ (0,82 мл) та суміш перемішували при навколишній температурі 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили 1М водною хлоридною кислотою. Отриману суміш екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні шари промивали 1М водн. хлоридною кислотою, тоді - розсолем та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент. Отримане масло порошували ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: XIAT(-ve) 445 [M-H⁻]

¹H ЯМР δ (CD3OD) 1,15 (d, 3H), 2,11 (квінтет, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,88 (t, 4H), 4,36 (dd, 2H), 5,16 (dt, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,93-7,12 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 1H).

Приклад 25

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи 2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2S)-пропіонова кислота, етиловий естер, (продукт стадії ii) (0,28 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідрид в ТГФ (0,57 мл). Очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:3) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: XIAT(-ve) 445 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (CD3OD) 1,27 (d, 3H), 2,23 (квінтет, 2H), 3,66 (d, 2H), 4,00 (t, 4H), 4,48 (dd, 2H), 5,28 (q, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,05-7,23 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2S)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,77 г), ТГФ (15 мл), 2-гідрокси-(2S)-пропіонової кислоти етиловий естер (0,40 мл) та 60% натрій гідрид (0,14 г), що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 1 г.

МС: XIAT(+ve) 389/391 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,13 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 3,99-4,17 (m, 2H), 4,37-4,50 (m, 2H), 5,28-5,38 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 2H).

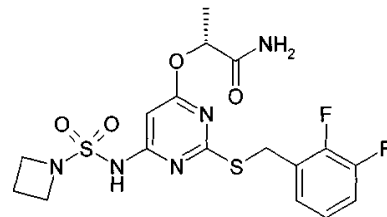
ii) 2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2S)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,13 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (58 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (42 мг), цезій карбонату (0,31 г), 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2S)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт стадії i) (0,25 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,28 г.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

Приклад 26

2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропанамід



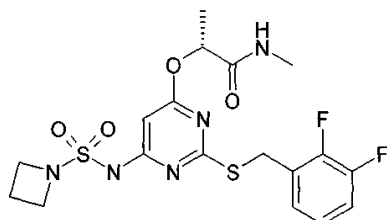
До розчину 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23) (103 мг) в метанолі (8 мл) газ аміак барботували при 0°C. Отриману суміш перемішували в герметизованій посудині при навколишній температурі 48 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском та отриману тверду речовину порошували етером, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 88 мг.

МС: XIAT(+ve) 460 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,43 (d, 3H), 2,13 (квінтет, 2H), 3,91 (t, 4H), 4,45 (dd, 2H), 5,21 (q, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 11,17 (s, 1H).

Приклад 27

2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-N-метил-(2R)-пропанамід



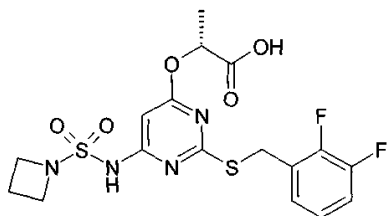
До розчину 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23) (100 мг) в етанолі (1,5 мл) додавали 8М метиламін в етанолі. Отриману суміш перемішували в герметизованій посудині при навколишній температурі 16 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 60 мг.

МС: XIAT(+ve) 474 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,41 (d, 3H), 2,14 (квінтет, 2H), 2,57 (d, 3H), 3,92 (t, 4H), 4,43 (dd, 2H), 5,26 (q, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,30-7,41 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 1H), 11,18 (s, 1H).

Приклад 28

2-[[6-[(1-азетидинілсульфоніл)амін]-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонова кислота



До розчину 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23) (0,24 г) в метанолі (1 мл) додавали 1М водн. натрій гідроксид (1 мл). Отриману суміш перемішували при навколишній температурі

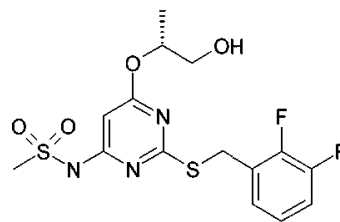
16 годин. Реакційну суміш підкислювали, застосовуючи 2М водн. HCl, тоді екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні складові промивали розсолом тоді сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Отримане масло порошували ДХМ/ізогексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,20 г.

МС: XIAT(-ve) 459 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,49 (d, 3H), 2,13 (квінтет, 2H), 3,91 (t, 4H), 4,43 (dd, 2H), 5,23 (q, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H).

Приклад 29

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-метансульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи суміш

2-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(метилсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру, (продукт стадії i) (0,28 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідриду в ТГФ (1,3 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза). Отримане масло порошували толуолом, ДХМ, тоді - етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,18 г.

МС: XIAT(-ve) 440 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,17 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 3H), 4,47 (dd, 2H), 5,09-5,18 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,29-7,43 (m, 2H), 11,14 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

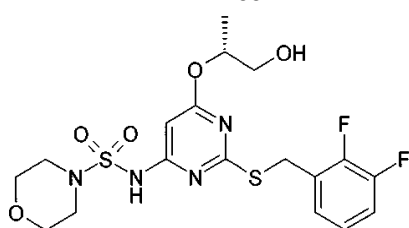
i) 2-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(метилсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш метансульфонамід (93 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (52 мг), цезій карбонату (0,38 г), 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,28 г.

МС: XIAT(+ve) 448 [M+H⁺]

Приклад 30

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-морфолінсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи суміш 2-[[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(4-морфолінілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру, (продукт стадії i) (0,34 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідриду в ТГФ (1 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарну фазу та амоній ацетат/ацетонітрил як мобільну фазу), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: XIAT(-ve) 475 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,16 (d, 3H), 3,11 (s, 4H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,59 (t, 4H), 4,43 (dd, 2H), 4,84 (t, 1H), 5,10 (q, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

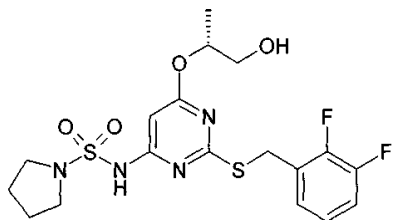
i) 2-[[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(4-морфолінілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш 4-морфолінсульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,19 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (52 мг), цезій карбонату (0,38 г), 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,34 г.

МС: XIAT(+ve) 519 [M+H⁺]

Приклад 31

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-піролідінсульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи суміш 2-[[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1-піролідінілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру, (продукт стадії i) (0,38 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідриду в ТГФ (1,3 мл). Очищали реверсно-фазовою

ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза). Отримане масло порошували метанолом, толуолом, ДХМ, тоді - етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: XIAT(-ve) 459 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,16 (d, 3H), 1,75-1,82 (m, 4H), 3,27-3,38 (m, 4H), 3,44-3,51 (m, 2H), 4,45 (dd, 2H), 5,10-5,18 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 10,91 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

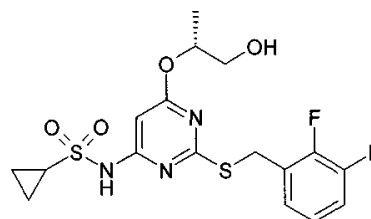
i) 2-[[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1-піролідінілсульфоніл)амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш 1-піролідінсульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,19 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (52 мг), цезій карбонату (0,38 г), 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,38 г.

МС: XIAT(+ve) 475 [M+H⁺]

Приклад 32

N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-циклопропансульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи 2-[[6-[(циклопропілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер, (продукт стадії i) (0,30 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідриду в ТГФ (2 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарну фазу та TFA/ацетонітрил як мобільну фазу). Отримане масло порошували метанолом, толуолом, ДХМ, тоді - етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,20 г.

МС: XIAT(-ve) 430 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,00-1,10 (m, 4H), 1,17 (d, 3H), 2,93-3,04 (m, 1H), 3,47-3,50 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,08-5,20 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 2H), 11,10 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

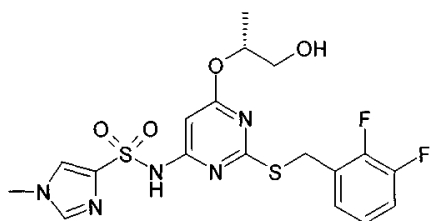
i) 2-[[6-[(Циклопропілсульфоніл)амін]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш циклопропансульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2003/099274, 0,14 г), трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (52 мг), цезій карбонату (0,38 г), 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,30 г.

МС: XIAT(+ve) 503 [M+H⁺]

Приклад 33

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи 2-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер (продукт стадії i) (0,28 г), ТГФ (8 мл) та 2М літій боргідрід в ТГФ (0,81 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза). Отримане масло порошокували толуолом, метанолом, тоді етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,12 г.

МС: XIAT(-ve) 470 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,14 (d, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,39 (t, 2H), 5,01-5,14 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,09-7,19 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

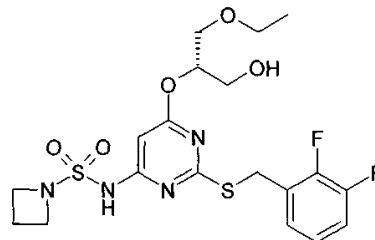
i) 2-[[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]амін]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етиловий естер

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи суміш 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід (0,19 г), трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (71 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (52 мг), цезій карбонату (0,38 г), 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 23, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,28г.

МС: XIAT(+ve) 514 [M+H⁺]

Приклад 34

N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1S)-2-етокси-1-(гідроксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-[[1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-1-(етоксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід, (продукт стадії v) (0,79 г) в ТГФ (10 мл) додавали 1М розчин тетрабутиламонійфлуориду в ТГФ (2,4 мл) з перемішуванням, при температурі навколишнього середовища, протягом 72 години. Реакційну суміш розводили H₂O та екстрагували EtOAc (x2). Органічний шар промивали H₂O, тоді - розсолем та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Отримане масло очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза) тоді порошокували ДХМ а потім - етером/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,28 г.

МС: XIAT(-ve) 489 [M-H⁻]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,06 (t, 3H), 2,13 (квінтет, 2H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 4H), 3,91 (t, 4H), 4,46 (dd, 2H), 4,88 (t, 1H), 5,25 (квінтет, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 11,14 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) (4R)- 4-(етоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан

До розчину 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанолу (1,5 г), в диметилформіламіні (30 мл), 60% натрій гідрід (0,50 г) додавали поміркованими порціями при 0°C тоді нагрівали до навколишньої температури. До суміші додавали при 0°C йодетан (3,5 мл), тоді перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували, тоді фільтрат розводили H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H₂O (x2), тоді - розсолем та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/Et₂O (1:1) як елюент, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 1 г.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,10 (t, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 3,32-3,50 (m, 4H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H).

ii) (2S)-3-етокси-1,2-пропандіол

Розчин (4R)-4-(етоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (продукт стадії i) (1 г) в 80% льодяній оцтової кислоті (30 мл) перемішували при навколишній температурі 48 годин. Розчинник випаровували, азетропували метанолом, етанолом та

толуолом, тоді - перерозчиняли в ДХМ, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,55 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 1,10 (t, 3H), 3,22-3,44 (m, 6H), 3,54 (квінтет, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,58 (d, 1H).

iii) (2R)-1-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-3-етокси-2-пропанол

До розчину (2S)-3-етокси-1,2-пропандіолу (продукт стадії ii) (0,50 г) в ДХМ (30 мл) додавали трет-бутилдиметилсиліл хлорид (0,88 г), триетиламін (0,43 мл) та 4-(диметиламіно)піридин (31 мг) при 0°C . Розчин тоді нагрівали до навколишньої температури та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли H_2O та екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали розсолем та випаровували. Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як масло. Вихід: 0,69 г.

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,14 (t, 3H), 3,28-3,65 (m, 7H), 4,70 (d, 1H).

iv) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-1-(етоксиметил)етокси]-піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv), застосовуючи

4,6-дихлоро-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,43 г), (2R)-1-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-3-етокси-2-пропанол (продукт стадії iii) (0,47 г), ТГФ (20 мл) та 60% натрій гідрид (67 мг), що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 0,7 г.

МС: XIAT(+ve) 505/507 [M+H]⁺

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 0,03 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (t, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,35-5,44 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H).

v) N-[2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-1-(етоксиметил)етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

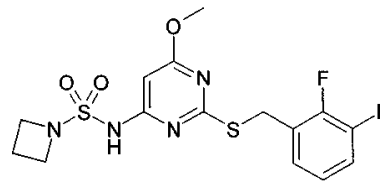
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,29 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,13 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (93 мг), цезій карбонату (0,68 г), 4-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[[(1R)-2-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]окси]-1-(етоксиметил)етокси]-піримідину (продукт стадії iv) (0,70 г) та діоксану (15 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (3:7) 70:30 як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,22г.

МС: XIAT(+ve) 605 [M+H]⁺

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 0,02 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,04-1,11 (m, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,86-3,94 (m, 4H), 3,99-4,07 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 2H), 11,17 (s, 1H).

Приклад 35

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Додавали оцтову кислоту (0,67 мл) та реакційну суміш екстрагували EtOAc (x3). Комбіновані органічні шари промивали H_2O , сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (3:7) як елюент. Отриману тверду речовину подальше очищали порошкуванням ізогексаном та сушили під високим вакуумом при 40°C , що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,29 г.

МС: XIAT(+ve) 403 [M+H]⁺

^1H ЯМР: δ (ДМСО) 2,12 (m, 2H), 3,9 (m, 7H), 4,49 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 11,12 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

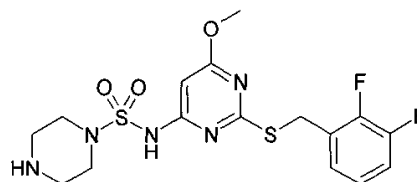
i) 4-Хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин

При перемішуванні до розчину 4,6-дихлоро-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (5 г) в сухому метанолі (40 мл) додавали 60% натрій гідрид (0,68 г) періодично за 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин, додавали H_2O та розчинники частково випаровували. Залишок екстрагували EtOAc , промивали H_2O , сушили (MgSO_4) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи Et_2O /ізо-гексаном (5:95), що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 4,05 г.

МС: XIAT(+ve) 303/305 [M+H]⁺

Приклад 36

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, трифлуорацетат



1,1-Диметилетил

4-[2-[[[(2,3-

дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-ілсульфаміоніл]піперазин-1-карбоксилат (продукт стадії i) (0,36 г) та трифлуороцтову кислоту (1 мл) в дихлорметані (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок азеотропували толуолом (3x). Блідий жовтий твердий залишок порошували EtOAc , фільтрували та су-

шили при 40°C під високим вакуумом, що дає сполуку заголовку як твердий крем. Вихід: 0,24 г.

МС: ХІАТ(+ve) 432 [M+H]

¹Н ЯМР: δ (ДМСО) 3,17 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 1,1-Диметилетил 4-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метокси-піримідин-4-ілсульфаміоніпіперазин-1-карбоксилат

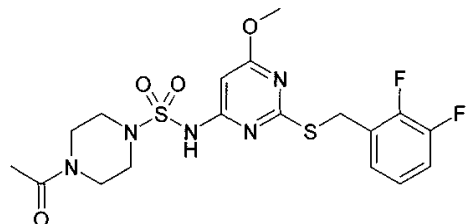
Придатну сполуку отримували з 1,1-диметилетил 4-сульфаміоніпіперазин-1-карбоксилату (продукт прикладу 15, стадія i), 0,22г) та 4-[хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовин очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,36 г.

МС: ХІАТ(-ve) 530 [M-H]

¹Н ЯМР: δ (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 3,27 (t, 4H), 3,48 (t, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,22 (m, 1H).

Приклад 37

4-Ацетил-N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід



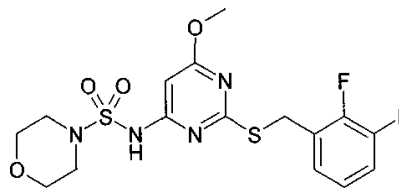
Оцтовий ангідрид (0,78 мл) додавали до суміші N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, трифлуороацетату (продукт заголовку прикладу 36, 0,84 г) та N,N-діізопропілетиламіну (1 мл) в ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в EtOAc, який промивали водн. лимонною кислотою, H₂O, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 78 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 474 [M+H]

¹Н ЯМР: δ (ДМСО) 1,98 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (br d, 4H), 4,48 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 11,18 (s, 1H).

Приклад 38

N-[2-[[2,3-Дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]морфолін-4-сульфонамід



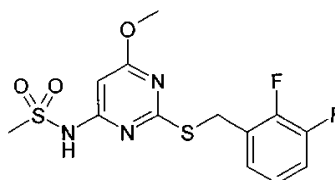
Сполуку заголовку отримували з морфолін-4-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,20 г) та 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовин очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,26 г.

МС: ХІАТ(+ve) 433 [M+H]

¹Н ЯМР: δ (ДМСО) 3,17 (t, 4H), 3,59 (t, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 11,17 (s, 1H).

Приклад 39

N-[2-[[2,3-Дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]метан-сульфонамід



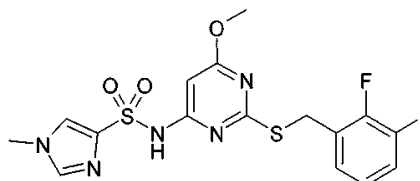
Сполуку заголовку отримували з метан сульфонамід (0,11 г) та 4-Хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовин очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,12 г.

МС: ХІАТ(+ve) 362 [M+H]

¹Н ЯМР: δ (ДМСО) 3,28 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 11,14 (s, 1H).

Приклад 40

N-[2-[[2,3-Дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з 1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід (0,19 г) та 4-Хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-метоксипіримідин (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовин очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,11 г.

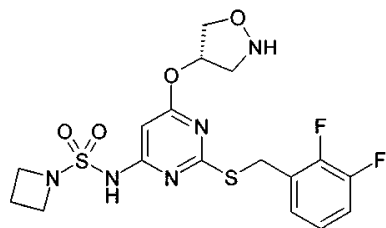
МС: ХІАТ(+ve) 428 [M+H]

67

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 3,67 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Приклад 41

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(S)-ізоксазолідин-4-іл]окси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



1,1-Диметилетил (S)-4-[6-(азетидин-1-сульфоніламіно)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]ізоксазолідин-2-карбоксилат (продукт стадії ii) (0,14 г) та трифлуороцтова кислота (1 мл) в ди-хлорметані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок азеотропували толуолом (3х). Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/0,1% водн. амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 80 мг.

МС: XIAT(+ve) 458 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 7,37 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,65 (bm, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,91-3,81 (bs+t, 6H), 3,01 (bs, 1H), 2,13 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 1,1-Диметилетил (S)-4-[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]-ізоксазолідин-2-карбоксилат

При перемішуванні до розчину 4,6-дихлор-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,25 г) та 1,1-диметилетил (S)-4-гідроксіізоксазолідин-2-карбоксилату (0,16 г) в сухому ТГФ (5 мл) додавали 60% натрій гідрид (0,034 г) протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували та нагрівали при 60°C протягом 7 діб, H₂O додавали та розчинники частково випаровували. Залишок екстрагували EtOAc, промивали H₂O, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи Et₂O/ізогексаном (1:9), що дає придатну сполуку як смол. Вихід: 0,15 г.

МС: XIAT(+ve) 460/462 [M+H]

ii) 1,1-Диметилетил (S)-4-[6-(азетидин-1-сульфоніламіно)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]ізоксазолідин-2-карбоксилат

Придатну сполуку отримували з азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,22 г) та 1,1-Диметилетил (S)-4-[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]-ізоксазолідин-2-карбоксилат (продукт стадії i) (0,13 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хро-

92463

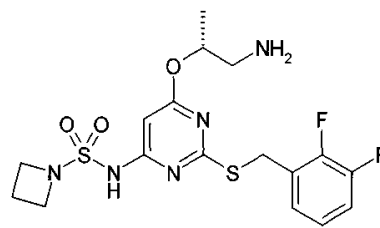
68

матографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,14 г.

МС: XIAT(-ve) 558 [M-H]

Приклад 42

N-[6-((R)-2-амін-1-метилетокси)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з 1,1-диметилетил [(R)-2-[6-азетидин-1-сульфоніламіно]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]пропіл]карбамату (0,26 г) (продукт стадії ii) згідно з процедурою, описаною в прикладі 41. Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,11 г.

МС: XIAT(+ve) 446 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,19 (d, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 4,38 (q, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,97(s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,49 (brs, 3H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 1,1-Диметилетил [(R)-2-[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]пропіл]карбамат

Придатну сполуку отримували з 1,1-диметилетил ((R)-2-гідроксіпропіл]карбамату (0,15г) та 4,6-дихлор-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 41, стадія i) з нагріванням при 45°C протягом 18 годин. Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,23 г.

МС: XIAT(-ve) 444/446 [M-H]

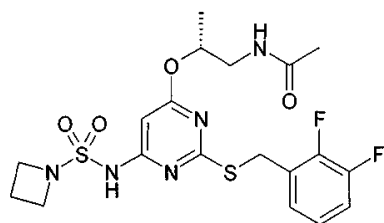
ii) 1,1-Диметилетил [(R)-2-[6-азетидин-1-сульфоніламіно)-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]пропіл]карбамат

Придатну сполуку отримували з азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,11 г) та 1,1-диметилетил [(R)-2-[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]пропіл]карбамату (продукт стадії i) (0,2 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент. Вихід: 0,14 г.

МС: XIAT(-ve) 544 [M-H]

Приклад 43

N-[(R)-2-[6-[азетидин-1-сульфоніламіно]-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]піримідин-4-ілокси]пропіл]ацетамід



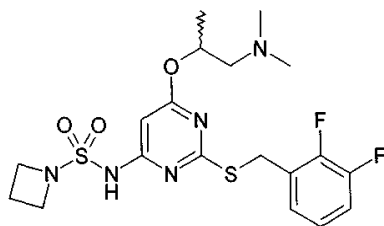
До суспензії N-[6-((R)-2-амін-1-метилетокси)-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонаміду (продукт заголовку прикладу 42) (0,05 г) в дихлорметані (10 мл) додавали піридин (0,02 мл), супроводжуваний оцтовим ангідридом (0,02 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали піридин (0,02 мл) та оцтовий ангідрид (0,02 мл), реакційну суміш перемішували протягом ще 2 годин. Додавали піридин (1,0 мл) та оцтовий ангідрид (0,50 мл) і реакційну суміш перемішували протягом ще 2 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном, промивали водн. лимонною кислотою, H_2O , сушили ($MgSO_4$), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи 40% EtOAc в ізогексані як елюент. Виділений продукт подальше очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 55 мг.

МС: XIAT(-ve) 486 [M-H]

1H ЯМР: δ (DMSO) 1,11 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,55 (t, 4H), 4,34 (q, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,99 (t, 1H).

Приклад 44

N-[2-[[2,3-Дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(R,S)-2-диметиламіно-1-метилетокси]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з азетидин-1-сульфонаміду (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,15 г) та 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-N,N-диметил-1-пропанаміну (продукт стадії i) (0,29 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Продукт реакції очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,30 г.

МС: XIAT(+ve) 474 [M+H]

1H ЯМР: δ (DMSO) 1,17 (d, 3H), 2,07 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,44 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 3,79 (t, 4H), 4,24 (t, 2H), 5,27 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (t, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

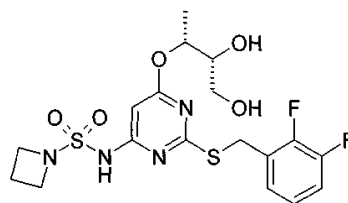
i) 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-N,N-диметил-1-пропанамін

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 41, стадія i), застосовуючи 1-диметиламіно-2-пропанол (80 мг), 4,6-дихлор-2-[[2,3-дифлуоробензил]тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,25 г) та 60% натрій гідрід (30 мг) в ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі протягом 2 діб, що дає придатну сполуку як білу жовту смолу. Вихід: 0,29 г.

МС: XIAT(+ve) 374 [M+H]

Приклад 45

N-[2-[[2,3-Дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[[1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[[1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етокси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонаміду (продукт стадії vi) (0,13 г) в ДХМ (5 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,26 г). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 1,5 години, тоді додавали насичений водн. натрій гідрокарбонат (1 мл). Шари відокремлювали та водн. речовину екстрагували ДХМ (x3) та етилацетатом (x3). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили ($MgSO_4$), фільтрували та випаровували. Білий жовтий твердий залишок повільно виділяли ДХМ, фільтрували та отриману речовину промивали мінімальною кількістю холодного ДХМ (2x1 мл), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 64 мг.

МС: XIAT(+ve) 477 [M+H⁺]

1H ЯМР: δ ($CDCl_3$) 1,33 (d, 3H), 2,27 (квінтет, 2H), 2,55 (d, 1H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,74-3,82 (m, 1H), 4,02 (t, 4H), 4,31-4,41 (m, 2H), 5,32 (квінтет, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,98-7,24 (m, 3H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) (2S,3R)-3-(Бензилокси)-2-гідроксибутанова кислота

До розчину (2S,3R)-2-амін-3-бензилокси-масляної кислоти (1,1 г) в 2M сульфатній кислоті (6,31 мл) додавали краплями протягом 2 годин розчин натрій нітриту (0,65 г) у воді (6 мл), утримуючи внутрішню температуру реакції нижче 0°C. Реакційну суміш перемішували при -5°C протягом 6 годин, тоді дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Суміш регулювали до pH 4 50% водн. натрій гідроксидом, тоді додавали етилацетат. Суміш перемішували енергійно та підкислювали до pH 2 концентрованою сульфатною кислотою. Шари відокремлювали та подальше водний шар екстрагували етилацетатом (x2). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим

водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як жовту кристалічну тверду речовину, яку застосовували без подальшого очищення. Вихід: 0,84 г.

МС: XIAT(+ve) 211, $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР δ (300 МГц, CDCl_3) 1,31 (d, 3H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,22-7,38 (m, 5H).

ii) (2R,3R)-3-(Бензилокси)бутан-1,2-діол

До розчину (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-гідроксибутанової кислоти (продукт стадії i) (0,79 г) та триметилборату (0,67 мл) в безводному тетрагідрофурані (4 мл) при 0°C додавали краплями комплекс боран-диметилсульфіду (3 мл, 2М у тетрагідрофурані). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, подали додавали комплекс боран-диметилсульфіду (3 мл, 2М у тетрагідрофурані) при 0°C та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 2 діб. Суміш охолоджували до 0°C та повільно додавали метанол (10 мл). Коли бурхливе спінення припинялося, летючі складові випаровували, подали додавали метанол та суміш знов концентрували, що дає придатну сполуку як жовте масло, яке застосовували без подальшого очищення. Вихід 0,68 г.

МС XIAT(+ve) 197, $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 1,25 (d, 3H), 2,17 (t, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,52-3,77 (m, 4H), 4,43 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H).

iii) (4R)-4-[(1R)-1-(Бензилокси)етил]-2,2-диметил-1,3-діоксолан

При перемішуванні розчин (2R,3R)-3-(бензилокси)бутан-1,2-діолу (продукт стадії ii) (0,68 г), моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (34 мг) та 2,2-диметоксипропану (0,43 мл) в толуолі (10 мл) нагрівали під зворотним холодильником протягом 30 хвилин, тоді додавали безводн. натрій сульфат та нагрівали під зворотним холодильником продовжували протягом 2,5 годин. Реакційній суміші дозволяли охолотитися та розбавляли EtOAc та насиченим водн. натрій гідроксидом та шари відокремлювали. Органічний екстракт промивали розсолем, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (1:9 - 1:1 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як безбарвну рідину. Вихід 0,46 г.

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 1,13 (d, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,60 (квінтет, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 4,15 (квінтет, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H).

iv) (1R)-1-[(4R)-2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етанол

Аміак (с. 50 мл) конденсували при -78°C у тригорлій колбі, яку повністю сушили протягом ночі, та до неї додавали розчин (4R)-4-[(1R)-1-(бензилокси)етил]-2,2-диметил-1,3-діоксолану (продукт стадії iii) (0,39 г) у тетрагідрофурані (7,5 мл). Маленькими шматочками додавали натрій поки реакційна суміш ставала темно-синьою, тоді їй дозволяли нагрітися до -40°C та підтримували при цій температурі протягом 1,5 годин, подали протягом цього часу додавали натрій, коли синій колір вицвітав. Реакційну суміш гасили надлишком

твердого амоній хлориду та дозволяли нагріватися до кімнатної температури. Обережно додавали етер (20 мл), а потім - воду, (10 мл). Шари відокремлювали та подали водний шар екстрагували етером (x3). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як бліду жовту рідину, яку застосовували без подальшого очищення. Вихід: 0,24 г.

^1H ЯМР: δ (CDCl_3) 1,16 (d, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 2H), 3,93 (q, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H).

v) 4-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин

До розчину (1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етанолу (продукт стадії iv) (0,24 г) в сухому ТГФ (10 мл) при 0°C порціями додавали натрій гідрід (91 мг як 60% дисперсію в мінеральному маслі), супроводжуваний порціями 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,50 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, тоді гасили насиченим водн. амоній хлоридом (10 мл) та розбавляли етилацетатом. Шари відокремлювали та подали водний шар екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (1:19 - 1:9 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як бліду жовту тверду речовину. Вихід: 0,42 г.

МС: XIAT(+ve) 417/419 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: δ (CDCl_3) 1,24 (d, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 3,74 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,21 (q, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,28 (квінтет, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H).

vi) N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

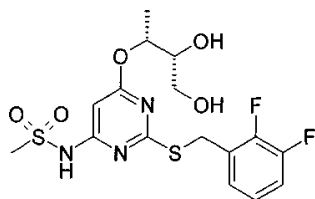
Суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,20 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,18 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)-метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідину (продукт стадії v) (0,15 г) в діоксані (5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C , 300W з охолодженням протягом 25 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали розсолем, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (1:19 - 3:7 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,14 г.

МС: XIAT(+ve) 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: δ (CDCl_3) 1,23 (d, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,25 (квінтет, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,98-4,09 (m, 5H), 4,24 (q, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,30 (квінтет, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H).

Приклад 46

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-
[[[(1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-
піримідиніл]-метансульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-метансульфонамід (продукт стадії i) (0,23 г) в ДХМ (5 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,25 г). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 2 годин, тоді додавали насичений водн. натрій гідрокарбонат (2 мл). Шари відокремлювали та водн. речовину екстрагували ДХМ (x3) та етилацетатом (x3). Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Твердий жовтий залишок виділяли з 10% ДХМ в Et₂O, фільтрували та отриману речовину промивали мінімальною кількістю Et₂O (2x1 мл), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 24 мг.

МС: XIAT(+ve) 436, [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,19 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,54-4,57 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,29-7,43 (m, 2H), 11,10 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-метансульфонамід

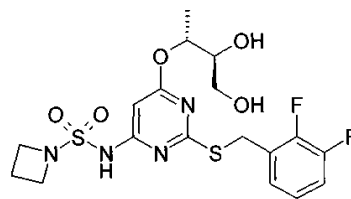
Суміш метансульфонамід (0,11 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (26 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (14 мг), цезій карбонату (0,14 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)-метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідину (придатний продукт прикладу 46, стадія v) (0,12 г) в діоксані (6мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:19 - 3:7 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,12 г.

МС: XIAT(+ve) 476 [M+H⁺]

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,23 (d, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,23 (q, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,30 (квінтет, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,97-7,11 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H)..

Приклад 47

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-
[[[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-
піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід (продукт стадії ii) (0,13 г) в ДХМ (5 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,24 г). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі 1 годину, тоді додавали насичений водн. натрій гідрокарбонат (10 мл). Шари відокремлювали та водн. речовину екстрагували ДХМ (3x10 мл) та EtOAc (3x10мл). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Блідий жовтий твердий залишок повільно виділяли з ДХМ, фільтрували та отриману речовину промивали мінімальною кількістю холодного ДХМ (2x1 мл), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 45мг.

МС: XIAT(+ve) 477 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,36 (d, 3H), 2,27 (квінтет, 2H), 2,34 (brs, 1H), 2,67 (d, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 2H), 4,02 (t, 4H), 4,36 (s, 2H), 5,23 (квінтет, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iii), застосовуючи (1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етанол (отримано згідно з Liebigs Ann. Chem. 1987, 7-14) (0,25 г) та 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу 1, стадія ii) (0,53 г) в ТГФ (20 мл) та 60% натрій гідрід (80 мг). Сирчу речовину очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:3) як елюент, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,37 г.

МС: XIAT(+ve) 417/419 [M+H⁺]

ii) N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід

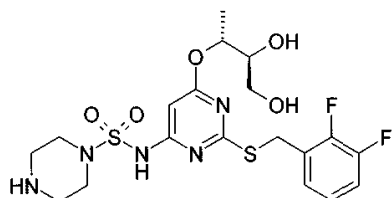
Суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,16 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,28 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)-метил]тіо]-6-[(2-феніл-1,3-діоксан-5-іл)окси]-піримідину (продукт стадії i) (0,25 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 20 хвилин. Додавали насичений амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали наси-

ченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc /ізогексан (3:7) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,13 г.

МС: XIAT(+ve) 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 48

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[[{(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-піперазинсульфонамід



Розчин трет-бутил 4-[[{(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)амін]сульфоніл]піперазин-1-карбоксилату (продукт стадії i) (0,23 г) в 10% трифлуороцтовій кислоті/ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випаровували до сухого стану у вакуумі. Отримане сире масло очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 75%-5% 0,1% водн. амоній ацетату в ацетонітрилі як елюєнти), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 40 мг.

МС: XIAT(+ve) 506 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР δ (DMSO) 1,14 (d, 3H), 2,99-3,05 (m, 4H), 3,11-3,17 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,03 (dq, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

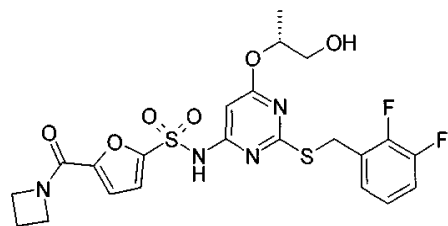
i) трет-бутил 4-[[{(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)амін]сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

Придатну сполуку отримували з 1,1-диметилетил 4-сульфамойлпіперазин-1-карбоксилату (продукт прикладу 15, стадія i), 0,26 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин (продукт прикладу 47, стадія i) (0,21 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Вихід: 0,28 г.

МС: XIAT(-ve) 644 $[\text{M}-\text{H}]$

Приклад 49

5-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід



До розчину 5-(азетидин-1-ілкарбоніл)-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметилокси)етокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід (продукт стадії iv) (0,24 г) в метанолі (5 мл) додавали гідрат паратолуолсульфонові кислоти (58 мг) та анізол (0,34 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 діб додавали H_2O (5 мл) та суміш екстрагували EtOAc (3x10 мл). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (10 мл), сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриману сирю тверду речовину очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 50%-5% 0,1% водн. амоній ацетату в ацетонітрилі як елюєнту), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 10 мг.

МС: XIAT(+ve) 541 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 1,28 (d, 3H), 2,39 (квінтет, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 4,20 (t, 4H), 4,33 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,51 (t, 2H), 5,31 (квінтет, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,21 (d, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) метил 5-[(трет-бутиламіно)сульфоніл]-2-фураат

До розчину метил 5-(хлоросулфоніл)-2-фураату (3,0 г) в ДХМ (100 мл) додавали трет-бутиламін (3,6 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 діб суміш фільтрували через прокладку целіту, промиваючи ДХМ (2x10 мл). Фільтрат випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриманий сирий залишок очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc /ізогексан (2:8) як елюєнт, що дає придатну сполуку як піну. Вихід: 2,75 г.

МС: XIAT(-ve) 260 $[\text{M}-\text{H}]$

ii) 5-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-N-(трет-бутил)фуран-2-сульфонамід

До розчину метил 5-[(трет-бутиламіно)сульфоніл]-2-фураату (продукт стадії i) (2,15 г) в метанолі (80 мл) додавали азетидин (1,15 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин суміш випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриманий залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) та H_2O (50 мл). Відокремлений органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриману сирю речовину очищали хроматографією на колонці (EtOAc як елюєнт), що дає придатну сполуку як біле жовте масло. Вихід: 3 г.

МС: XIAT(+ve) 287 $[\text{M}+\text{H}^+]$

iii) 5-(Азетидин-1-ілкарбоніл)фуран-2-сульфонамід

Розчин 5-(азетидин-1-ілкарбоніл)-N-(трет-бутил)фуран-2-сульфонамід (продукт стадії ii) (3 г) у трифлуороцтовій кислоті (90 мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 18 годин суміш випаровували до сухого стану у вакуумі. Отримане масло порошували Et_2O та фільтрували, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 1,75 г.

МС: XIAT(+ve) 231 $[\text{M}+\text{H}^+]$

iv) 5-(Азетидин-1-ілкарбоніл)-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-

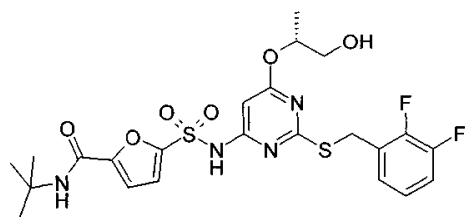
(трифенілметилокси)етокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з 5-(азетидин-1-ілкарбоніл)фуран-2-сульфонамід (продукт стадії iii) (0,40 г) та 4-хлор-2-[[[2,3-дифлуорофеніл]метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину (продукт прикладу 13, стадія iii) (0,41 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Вихід: 0,25 г.

МС: ХІАТ(-ve) 781 [M-H]

Приклад 50

N-(трет-бутил)-5-[[[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл]амін]сульфоніл]-2-фурамід



До розчину етил (2R)-2-[[[6-[[[5-[(трет-бутиламіно)карбоніл]-2-фурил]сульфоніл]амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл]окси]пропаноату (продукт стадії iii) (0,25 г) в ТГФ (10 мл) краплями додавали розчин літій боргидриду (0,6 мл, 2,0 М у гексанах) при 0°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Після охолодження до 0°C повільно додавали 1N HCl (20 мл), суміш екстрагували EtOAc (3x20 мл). Комбіновані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Отримане сире масло очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 75%-5% 0,2% водн. трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі як елюенту), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 90 мг.

МС: ХІАТ(-ve) 555 [M-H]

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,27 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,69 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,26-5,33 (m, 1H), 6,23 (br s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,23 (d, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-(трет-бутил)-5-ціанофуран-2-сульфонамід

Розчин 5-формілфуран-2-сульфонові кислоти натрієвої солі (2,97 г), та гідроксиамін гідрохлориду (1,05 г) в H₂O (1,35 мл) та оцтової кислоти (21мл) нагрівали при 60°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли у вакуумі. Сирий залишок порошокували Et₂O (3x50 мл) та сушили під високим вакуумом, що дає сире бліде коричневе тверду речовину. Розчин цієї речовини (3,7 г) у фосфорорисхлориді (100 мл) нагрівали при 60°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розподіляли між льодом-водою (100 мл) та EtOAc (100 мл). Водний шар відокремлювали та подали екстрагували EtOAc (2x100 мл). Комбіновані органічні фази промивали розсоллом (100 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували до

сухого стану у вакуумі, що дає сире коричневе масло. До розчину цього сирого масла (1,6 г) в ДХМ (85 мл) додавали трет-бутиламін (1,8 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 діб суміш фільтрували через целіт, промиваючи ДХМ (2x20 мл). Фільтрат випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриману сире речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 1,0 г.

МС: ХІАТ(-ve) 227 [M-H]

ii) 5-(Аміноссульфоніл)-N-(трет-бутил)-2-фурамід

Розчин N-(трет-бутил)-5-ціанофуран-2-сульфонамід (продукт стадії i) (1,0 г) у трифлуороцтовій кислоті (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш випаровували до сухого стану у вакуумі, що надає сире жовте масло, яке порошокували Et₂O та фільтрували, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: ХІАТ(-ve) 245 [M-H]

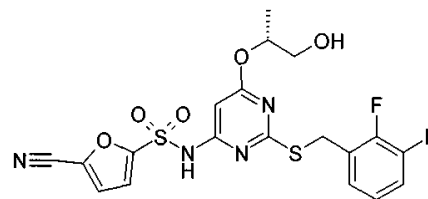
iii) етил (2R)-2-[[[6-[[[5-[(трет-бутиламіно)карбоніл]-2-фурил]сульфоніл]амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл]окси]пропаноат

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 5-(аміноссульфоніл)-N-(трет-бутил)-2-фурамід (0,25 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (58 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XRPHOS) (30 мг), цезій карбонату (0,65 г) та 2-[[[6-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 11, стадія i) (0,26 г) в діоксані (10 мл). Очищали порошоківанням Et₂O, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: ХІАТ(+ve) 599 [M+H⁺]

Приклад 51

5-Ціано-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід



До розчину 5-ціано-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметилокси)етокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід (продукт стадії ii) (0,15 г) в метанолі (5 мл) додавали гідрат паратолуолсульфонові кислоти (39 мг) та анізол (0,23мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 годин додавали H₂O (5 мл) та суміш екстрагували EtOAc (3x10 мл). Комбіновані органічні шари промивали розсоллом (10 мл), сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриману сире тверду ре-

човину очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 75%-5% 0,1% водн. амоній ацетату в ацетонітрилі як елюенту), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 20 мг.

МС: ХІАТ(-ve) 481 [M+H⁺]

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,28 (d, 3H), 3,71 (dd, 1H), 3,76 (dd, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,29-5,33 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,24 (d, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 5-Ціанофуран-2-сульфонамід

Розчин N-(трет-бутил)-5-ціанофуран-2-сульфонамід (продукт прикладу 50, стадія i) (1,0 г) у трифлуороцтовій кислоті (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 години. Суміш випаровували до сухого стану у вакуумі, що надає сире жовте масло, яке порошували Et₂O та фільтрували. Фільтрат випаровували до сухого стану у вакуумі, що дає придатну сполуку як біле жовте масло. Вихід: 0,29 г.

МС: ХІАТ(-ve) 171 [M-H⁻]

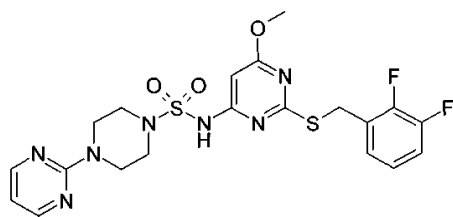
ii) 5-Ціано-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметилокси)етокси]піримідин-4-іл}фуран-2-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з 5-ціанофуран-2-сульфонамідом (продукт стадії i) (0,29 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину (продукт прикладу 13, стадія ii) (0,15 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:4 - 2:3 градієнт), що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: ХІАТ(-ve) 723 [M-H⁻]

Приклад 52

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-піримідин-2-ілпіперазин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-піримідин-2-ілпіперазин-1-сульфонамід (0,24 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (60 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (31 мг), цезій карбонату (0,32 г) та 4-Хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,20 г) в діоксані (6 мл). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8 - 1:1 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу жовту піну. Вихід: 0,19 г.

МС: ХІАТ(+ve) 510 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 3,26 (m, 4H), 3,77 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,67 (t, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (dt, 1H), 8,37 (d, 2H), 11,16 (bs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

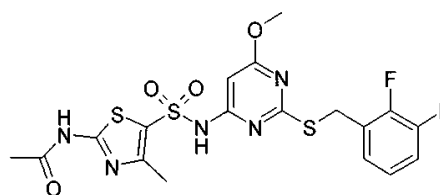
i) 4-Піримідин-2-ілпіперазин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 15, стадія i), застосовуючи 2-піперазин-1-ілпіримідин (3,0 г) та сульфамід (1,2 г) в діоксані (30 мл), що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 2,06 г.

¹H ЯМР: δ (DMCO) 3,00 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,81 (bs, 1H), 8,39 (d, 2H).

Приклад 53

N-{5-[(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш N-[5-(аміноссульфоніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (0,25 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (64 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (33 мг), цезій карбонату (0,69 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,21 г) в діоксані (6 мл). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2,5:7,5 - 4:6 градієнт) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 85 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 502 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 2,26 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,19 (dt, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-{5-[(трет-Бутиламіно)сульфоніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

До суспензії 2-(ацетиламіно)-4-метил-1,3-тіазол-5-сульфоніл хлориду (1,0 г) в ДХМ (10 мл) додавали трет-бутиламін (0,92 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Суміш розводили H₂O та екстрагували ДХМ (x3). Комбіновані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як білий пін. Вихід: 1,1 г.

МС: ХІАТ(+ve) 292 [M+H⁺]

ii) N-[5-(Аміноссульфоніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід

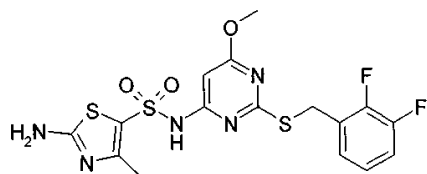
Розчин N-{5-[(трет-бутиламіно)сульфоніл]-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід (1,1 г) в TFA (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Суміш випаровували, перерозчиняли в TFA (10 мл) та перемішували протягом ще 1 доби. Після випаровування отримане масло азе-

отропували ДХМ (x2) та порошували Et₂O, що дає придатну сполуку як бежеву тверду речовину. Вихід 0,7 г.

МС: XIAT(+ve) 236 [M+H]

Приклад 54

2-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-метил-1,3-тіазол-5-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 2-амін-4-метил-1,3-тіазол-5-сульфонамід (0,23 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (73 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (38 мг), цезій карбонату (0,39 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,24 г) в діоксані (6 мл). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8 - 4,5:5,5 градієнт) як елюент, та порошуванням Et₂O, що дає сполуку заголовку як бежеву тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: XIAT(+ve) 460 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,42 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,18 (dq, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (bs, 2H), 11,91 (bs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

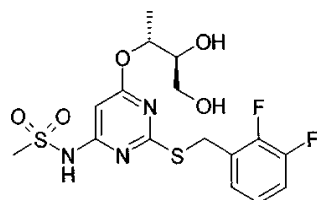
i) 2-Амін-4-метил-1,3-тіазол-5-сульфонамід

Суспензію N-[5-(аміносультоніл)-4-метил-1,3-тіазол-2-іл]ацетаміду (продукт із прикладу 53, стадія ii) (0,44 г) в гідразин гідраті (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 години. Суміш розводили H₂O та екстрагували EtOAc (x4). Комбіновані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як не зовсім білу тверду речовину. Вихід 0,23 г.

МС: XIAT(+ve) 194 [M+H]

Приклад 55

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси)піримідин-4-іл)метансульфонамід



До розчину N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)метансульфонамід (0,23 г) в MeOH (2 мл) додавали TFA (0,4 мл) та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом

20 годин. Суміш випаровували, суспендували в насиченому розчині натрій карбонату і тоді знов підкислювали до pH 5 льодяною оцтовою кислотою з перемішуванням. Отриману тверду речовину збирали, промивали H₂O та сушили, що дає сполуку заголовку як твердий крем. Вихід 0,17 г.

МС: XIAT(+ve) 436 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,18 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,62 (квінтет, 1H), 4,45 (квінтет, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 5,17 (квінтет, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

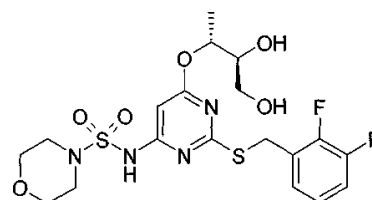
i) N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)метансульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш метан сульфонамід (0,25 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (55 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (29 мг), цезій карбонату (0,30 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідину (продукт прикладу 47, стадія i) (0,25 г) в діоксані (5 мл). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,25 г.

МС: XIAT(+ve) 476 [M+H]

Приклад 56

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2S)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси)піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід



До розчину N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід (0,20 г) в MeOH (2 мл) додавали TFA (0,4 мл) та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш випаровували, суспендували в насиченому розчині натрій карбонату і тоді знов підкислювали до pH 5 льодяною оцтовою кислотою з перемішуванням. Отриману тверду речовину збирали, промивали H₂O та сушили, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід 0,15 г.

МС: XIAT(+ve) 507 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,18 (d, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 4,44 (q, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,20 (квінтет, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 11,13 (bs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

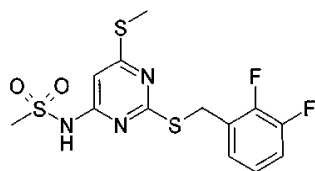
i) N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідин-4-іл)морфолін-4-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-морфолінсульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443) (0,15 г), трис(дibenзиліденацетон)-дипаладію(0) (55 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (29 мг), цезій карбонату (0,30 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил)піримідину (продукт прикладу 47, стадія i) (0,25 г) в діоксані (5 мл). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:9 - 2,5:7,5 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як не зовсім білу піну. Вихід: 0,20 г.

МС: XIAT(+ve) 547 [M+H]⁺

Приклад 57

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідин-4-іл]метансульфонамід



Суміш метансульфонамід (0,22 г), трис(дibenзиліденацетон)-дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,58 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідину (продукт стадії i) (0,38 г) в діоксані (10 мл) нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували та додавали насичений амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% TFA, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 30 мг.

МС: XIAT(+ve) 378 [M+H]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,52 (3H, s), 3,21 (3H, s), 4,44 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,99-7,10 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

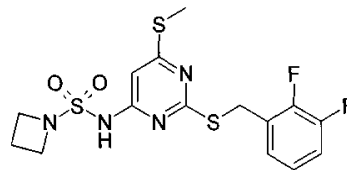
i) 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідин

До розчину 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii) (1,54 г) в ТГФ (50 мл) додавали натрій метантіолат (0,39 г). Суміші дозволяли нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Додавали насичений амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 1,51 г.

МС: XIAT(-ve) 317/319 [M-H]⁻

Приклад 58

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



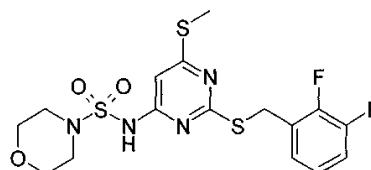
Суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,32 г), трис(дibenзиліденацетон)-дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,58 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідину (продукт прикладу 57, стадія i) (0,38 г) в діоксані (10 мл) нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували та додавали насичений амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 50 мг.

МС: XIAT(+ve) 419 [M+H]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,25 (2H, квінтет), 2,51 (3H, s), 4,01 (4H, t), 4,43 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,98-7,10 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m).

Приклад 59

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідин-4-іл]морфолін-4-сульфонамід



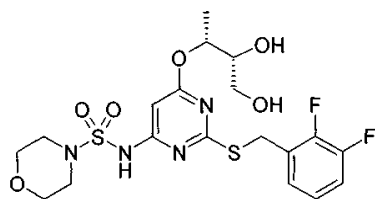
Суміш 4-морфолінсульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,39 г), трис(дibenзиліденацетон)-дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,58 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(метилтіо)піримідину (продукт прикладу 57, стадія i) (0,38 г) в діоксані (10 мл) нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували та додавали насичений амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, елюючи сумішшю ацетонітрилу/водн. 0,1% амоній ацетату, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 30 мг.

МС: XIAT(+ve) 449 [M+H]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,51 (3H, s), 3,30 (4H, t), 3,72 (4H, t), 4,43 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m).

Приклад 60

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-((1R,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл)окси-4-піримідиніл]-1-морфолінсульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-1-морфолінсульфонамід (продукт стадії i) (0,17 г) в ДХМ (5 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,25 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, пізніше додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (0,25 г). Після ще 3 годин додавали насичений водн. натрій гідрокарбонат (1 мл). Шари відокремлювали та водн. речовину екстрагували ДХМ (x3) та EtOAc (x3). Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Твердий залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 25-95% ацетонітрил в 0,2% водн. TFA), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід 23 мг.

МС XIAT(+ve) 507 [M+H⁺]

¹H ЯМР δ (400 МГц, CDCl₃) 1,31 (d, 3H), 3,29-3,32 (m, 4H), 3,60-3,80 (m, 7H), 4,36 (½Abq, 1H), 4,36 (½Abq, 1H), 5,31 (квінтет, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

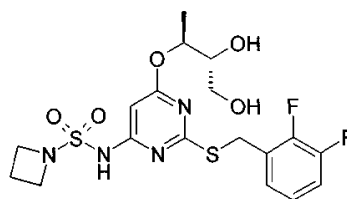
i) N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]-4-піримідиніл]-1-морфолінсульфонамід

Суміш морфолін-4-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,239 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (17 мг), цезій карбонату (0,176 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]етоксил]піримідину (продукт прикладу 45, стадія vii) (0,150 г) в безводному діоксані (6 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 20 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи суміш EtOAc та ізогексану 1:19 - 2:3 як елюент, що дає придатну сполуку як жовту смолу. Вихід 0,165 г.

МС XIAT(+ve) 547 [M+H⁺]

Приклад 61

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1S,2R)-2,3-дигідрокси-1-метилпропіл]окси]-4-піримідиніл]-1-азетидинсульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S)-1-[(2R)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-ил]етоксил]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії ii) (43 мг) в ДХМ (4 мл) додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (73 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після цього додавали ферум (III) хлорид гексагідрат (40 мг). Після 3 діб при -18°C додавали H₂O та ДХМ. Шари відокремлювали та водн. матеріал ще екстрагували ДХМ. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, до залишку додавали TFA (1 мл) та ДХМ (4 мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 діб. Суміш розподіляли між насиченим водн. натрій гідрокарбонатом та ДХМ, тоді нейтралізували 2М водн. хлоридною кислотою, шари відокремлювали та водн. речовину далі екстрагували ДХМ. Екстрактам ДХМ дозволяли повільно випарюватися та отриману тверду речовину промивали мінімальною кількістю холодного ДХМ, що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 11 мг.

МС: XIAT(+ve) 477 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, CDCl₃) 1,36 (d, 3H), 2,27 (квінтет, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,68-3,78 (m, 2H), 4,02 (t, 4H), 4,37 (s, 2H), 5,23 (квінтет, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,99-7,11 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S)-1-[(2R)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-ил]етоксил]піримідин

Розчин (1S)-1-[(2R)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-ил]етанолу (отримано згідно з J. Org. Chem. 1995, 60, 585-587, 0,183 г суміші ~2:1 діастереоізомерів) в сухому ТГФ (5 мл) охолоджували до 0°C та до нього додавали (порціями) натрій гідрід (46 мг як 60% дисперсію в мінеральному маслі), супроводжуваний порціями 4,6-дихлор-2-(2,3-дифлуоробензилсульфаніл)-піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii, 0,252 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, тоді гасили насиченим водн. амоній хлоридом (2 мл) та розбавляли EtOAc. Шари відокремлювали та водний шар далі екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, що надає жовте масло, яке очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи як елюент суміш 0,5-4% EtOAc в ізо-гексані, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,10 г.

МС: XIAT(+ve) 457/459 [M+H⁺]

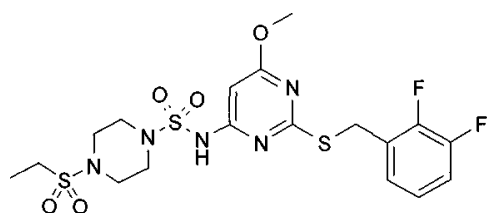
ii) N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S)-1-[(2R)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-ил]етоксил]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Суміш азетидин-1-сульфонаміду (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,131 г), трис(дифенілденацетон)-дипаладію(0) (22 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (11 мг), цезій карбонату (0,117 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S)-1-[(2R)-1,4-діоксаспіро[4,5]дец-2-ил]етоксил]піримідину (продукт стадії i) (0,100 г) в безводному діоксані (5 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи як елюент суміш 1:19 - 3:7 EtOAc та ізо-гексану, і тоді - реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 25-95% ацетонітрил в 0,1% амоній ацетаті), що дає придатну сполуку як безбарвну смолу. Вихід: 43 мг.

МС: XIAT(+ve) 557 [M+H⁺]

Приклад 62

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-4-етансульфонілпіперазин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з 4-етансульфонілпіперазин-1-сульфонаміду (продукт стадії i) (0,31 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент. Вихід: 0,37 г.

МС: XIAT (+ve) 524 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,17 (t, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,23 (d, 4H), 3,28 (d, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 11,22 (bs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

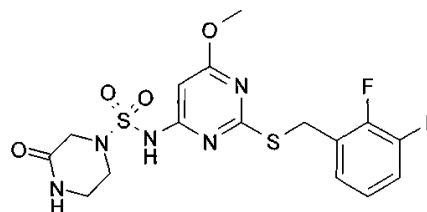
i) 4-Етансульфонілпіперазин-1-сульфонамід

До розчину 1-етансульфонілпіперазину (1,0 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,51 г). тоді реакцію нагрівали при 100°C протягом 24 години. Реакції дозволяли охолонути перед концентруванням у вакуумі. Залишок перемішували в Et₂O протягом 4 годин та суміш фільтрували, що дає продукт як білу тверду речовину. Вихід: 1,3 г.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,21 (t, 3H), 3,02 (t, 4H), 3,09 (q, 2H), 3,28 (t, 4H), 6,89 (s, 2H).

Приклад 63

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-3-оксопіперазин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з 3-оксопіперазин-1-сульфонаміду (продукт стадії i) (0,22 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає білу тверду речовину, цю тверду речовину розчиняли в EtOAc та Et₂O та екстрагували 1N натрій гідроксидом. Основний розчин промивали Et₂O, підкислювали розбавленою хлоридною кислотою та екстрагували EtOAc. Органічний розчин промивали H₂O, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували у вакуумі, що дає продукт як жовту піну. Вихід: 40 мг.

МС: XIAT (+ve) 446 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 3,19 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,17 (q, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 11,29 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

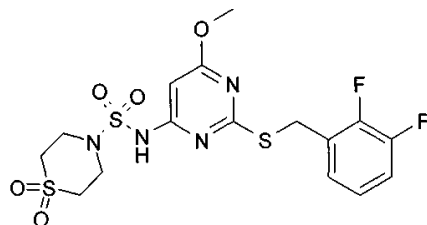
i) 3-Оксопіперазин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 62, стадія i), застосовуючи 2-оксопіперазин (0,5 г) та сульфамід (0,45г), що дає білу тверду речовину. Вихід: 0,83 г.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 3,14 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 8,04 (s, 1H).

Приклад 64

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-1,1-діоксотіоморфолін-4-сульфонамід



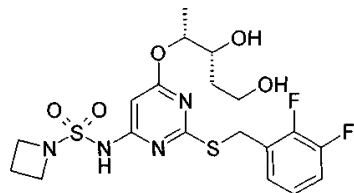
Сполуку заголовку отримували з 1,1-діоксотіоморфолін-4-сульфонаміду (0,31 г, McManus, J.M. et al, J. Med. Chem (1965) 8 766-776) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл) метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент. Вихід: 0,48 г.

МС: XIAT (+ve) 481 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 3,24 (bt, 4H), 3,71 (bm, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (t, 1H).

Приклад 65

4-O-[6-[(Азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримидин-4-іл]-2,5-дидеокси-D-трео-пентитол



До розчину 4-O-[6-[(азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримидин-4-іл]-2,5-дидеокси-1,3-O-(4-метоксибензиліден)-О-трео-пентитолу (продукт стадії vii) в MeOH (9 мл) краплями додавали TFA (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок перерозчиняли в EtOAc (20 мл) перед концентруванням у вакуумі безпосередньо на оксиді силіцію та очищенням хроматографією на колонці з силікагелем 50%EtOAc/50% ізо-гексан, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 32 мг.

МС: XIAT (-ve) 489 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,25-1,29 (m, 3H), 1,73-1,80 (m, 2H), 2,25 (q, 2H), 3,88-3,96 (m, 3H), 4,02 (t, 4H), 4,32-4,40 (m, 2H), 5,12-5,20 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) (2R)-2-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]пропіонова кислота

До розчину (2R)-2-гідроксипропіонової кислоти (5 г) в ДМФ (20 мл) додавали TBDPSCl (33,0 г) та імідазол (16,4 г). Тоді реакцію перемішували протягом ночі при КТ. Реакцію розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл). Вилучали органічні складові та промивали 10% лимонною кислотою (200 мл), H₂O (200 мл) та кінцево - розсоллом (200 мл). Органічні складові тоді збирали, перед концентруванням у вакуумі сушили (MgSO₄). Залишок розчиняли в MeOH (200 мл), охолоджували в льодяній бані та додавали калій карбонат (6,9 г) в H₂O. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 6 годин розчинник видаляли у вакуумі та залишок розбавляли H₂O (100 мл). Тоді 10% лимонною кислотою регулювали pH до pH 4 та водну складову екстрагували три рази EtOAc (3x200 мл). Органічні складові збирали, сушили MgSO₄ перед концентруванням у вакуумі, що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 7,5 г.

МС: XIAT (-ve) 327, [M+H⁺]

ii) Етил (4R)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-3-оксопентаноат

До розчину (2R)-2-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]пропіонової кислоти (продукт стадії i, 7,85 г) в ТГФ (300 мл) додавали CDI (4,26 г) та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом приблизно 15 хвилин. В

окремій колбі 1M розчин гептану (71,7 мл) додавали до розчину етилгідромалонату (9,47 г) в ТГФ (300 мл) при 0°C. Цьому розчину дозволяли нагріватися до КТ. Тоді розчин ацилімідазолу переносили до колби, яка містила сіль магнію та реакцію спостерігали протягом наступних 2 діб. Коли реакція завершувалась її гасили додаванням 250 мл насинен, водн. розчину NH₄Cl. Потім реакційну суміш екстрагували Et₂O (3x200 мл). Комбіновані органічні складові сушили (MgSO₄), фільтрували та зменшували, що дає чисте масло, яке очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 4%EtOAc/96% ізо-гексан. Це дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 2,0 г.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,03 (m, 9H), 1,11-1,19 (m, 6H), 3,31 (s, 2H), 4,07 (q, 2H), 4,23-4,31 (m, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 7,57-7,66 (m, 4H).

iii) 4-O-[трет-Бутил(дифеніл)силіл]-2,5-дидеокси-D-гліцero-пентитол

До розчину етил (4R)-4-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-3-оксопентаноату (продукт стадії ii) (2,0 г) в ТГФ (100 мл) додавали 2M LiBH₄ в ТГФ (12 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Щоб гасити будь-який залишок LiBH₄, до реакційної суміші додавали насичений амоній хлорид (200 мл). Потім реакційну суміш екстрагували, застосовуючи EtOAc (3x200 мл). Органічні складові вилучали та сушили (MgSO₄) перед концентруванням у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 30% EtOAc/70% ізо-гексан, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 540 мг.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,00-1,03 (m, 3H), 1,07 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 2H), 3,63-3,84 (m, 4H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,65-7,70 (m, 4H).

iv) 4-O-[трет-Бутил(дифеніл)силіл]-2,5-дидеокси-1,3-O-(4-метоксибензиліден)-D-гліцero-пентитол

До розчину 4-O-[трет-бутил(дифеніл)силіл]-2,5-дидеокси-D-гліцero-пентитолу (продукт стадії iii) (0,60 г) та 1-(диметоксиметил)-4-метоксибензолу (0,30 г) в ДХМ (60 мл) додавали тозиллову кислоту (60 мг). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин перед додаванням ще 1-(диметоксиметил)-4-метоксибензолу (0,61 г) та подали перемішували 2 години при КТ. Реакцію обробляли концентруванням безпосередньо на оксиді силіцію та очищенням флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, 10% EtOAc/90% ізо-гексан. Це давало придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,45 г.

МС: XIAT (+ve) 477, [M+H⁺]

v) (1R)-1-[2-(4-Метоксифеніл)-1,3-діоксан-4-іл]етанол

До розчину 4-O-[трет-бутил(дифеніл)силіл]-2,5-дидеокси-1,3-O-(4-метоксибензиліден)-D-гліцero-пентитолу (продукт стадії iv, 0,40 г) в ТГФ додавали TBAF (2,76 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш концентрували безпосередньо на оксиді силіцію та очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 25% EtOAc/75% ізо-гексан. Це дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,19 г.

МС: XIAT(+ve) 239 [M+H⁺]
vi) 2-O-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,4-дидеокси-3,5-О-(4-метоксибензиліден)-D-трео-пентитол

4-О-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-1,3-О-(4-метоксибензиліден)-D-еритро-пентитол

До розчину (0,18 г) (1R)-1-[2-(4-метоксифеніл)-1,3-діоксан-4-іл]етанолу та 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii), 0,25 г) в безводному ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі додавали 60% натрій гідрид (38 мг). Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш розподіляли між розчином H₂O (50 мл) та EtOAc (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили (MgSO₄) та розчинник видаляли у вакуумі, що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Залишок тоді очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 10%EtOAc/90% ізогексан, щоб розділити два діастереоізомери.

2-О-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,4-дидеокси-3,5-О-(4-метоксибензиліден)-D-трео-пентитол

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,36 (d, 3H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,28-5,33 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,96-7,10 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,37 (d, 2H). Вихід: 0,15г.

4-О-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-1,3-О-(4-метоксибензиліден)-D-еритро-пентитол

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,32 (d, 3H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,35-5,41 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,96-7,09 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,34 (d, 2H). Вихід: 0,20г.

vii) 2-О-{6-[(Азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,4-дидеокси-3,5-О-(4-метоксибензиліден)-D-трео-пентитол

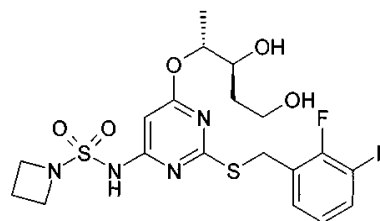
Суміш азетидин-1-сульфонаміду (73 мг), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,14 г) та

2-О-{6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1,4-дидеокси-3,5-О-(4-метоксибензиліден)-D-трео-пентитолу (продукт прикладу 65, стадія vi, діастереоізомер, який елюється першим) (0,145 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між розчином водн. амоній хлориду (50 мл) та EtOAc (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили (MgSO₄) та розчинники видаляли у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,45 г.

МС: XIAT(+ve) 609 [M+H⁺]

Приклад 66

4-О-{6-[(Азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-D-еритро-пентитол



До розчину 4-О-{6-[(азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-1,3-О-(4-метоксибензиліден)-D-еритро-пентитолу (продукт стадії i) в MeOH (9 мл) краплями додавали TFA (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок перерозчиняли в EtOAc (20 мл) перед концентруванням у вакуумі безпосередньо на оксиді силіцію та очищенням хроматографією на колонці на оксиді силіцію, 50%EtOAc/50% ізо-гексан, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 12 мг.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (DMCO) 1,29 (d, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 2,26 (q, 2H), 3,83-3,94 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 5,18-5,24 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-О-{6-[(Азетидин-1-ілсульфоніл)амін]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-1,3-О-(4-метоксибензиліден)-D-еритро-пентитол

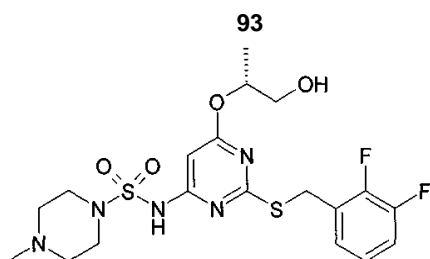
Суміш азетидин-1-сульфонаміду (0,13 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,23 г) та

4-О-{6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-2,5-дидеокси-1,3-О-(4-метоксибензиліден)-D-еритро-пентитолу (продукт прикладу 65, стадія vi, діастереоізомер, який елюється другим) (0,20 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між розчином водн. амоній хлориду (50 мл) та EtOAc (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили (MgSO₄) та розчинники видаляли у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,50 г.

МС: XIAT(+ve) 609,9 [M+H⁺]

Приклад 67

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-метил-піперазин-1-сульфонамід



До розчину N-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(третилокси)етокси]піримідин-4-іл]-4-метилпіперазин-1-сульфонамід (продукт стадії ii) (100 мг) в ДХМ (3 мл) краплями додавали TFA (3 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 3 годин до її завершення. Тоді реакцію концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 45 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,27 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (t, 4H), 3,36 (t, 4H), 3,67-3,77 (m, 2H), 4,31-4,41 (m, 2H), 5,26-5,32 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Метилпіперазин-1-сульфонамід

До розчину 1-метилпіперазину (1,58 г) в діоксані додавали сульфамід (4,0 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 18 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 640 мг.

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,18 (s, 3H), 2,37 (t, 4H), 2,94 (t, 4H), 6,74 (s, 2H).

ii) N-2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(третилокси)етокси]піримідин-4-іл]-4-метилпіперазин-1-сульфонамід

Суміш 4-метилпіперазин-1-сульфонамід (продукт стадії i) (0,64 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,55 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину ((продукт прикладу 13, стадія iii), 0,50 г) в діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 1 години. Реакційну суміш розводили ДХМ, фільтрували через арбоцел та фільтрат випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи систему TFA (0,2%)/MeCN, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,22 г.

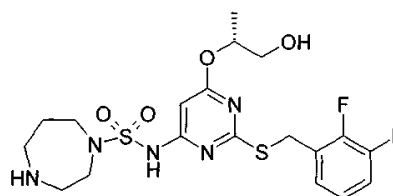
¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,27 (d, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,33-2,47 (m, 4H), 3,24-3,35 (m, 4H), 4,29-4,42 (m, 2H), 5,42-5,54 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,93-7,08 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 10H), 7,37-7,41 (m, 6H).

Приклад 68

92463

94

N-2-[(2,3-Дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-1,4-діазепан-1-сульфонамід



До розчину N-2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(третилокси)етокси]-4-піримідиніл]-сульфамойл-1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (продукт стадії ii, 100 мг) в ДХМ (3 мл) краплями додавали TFA (3 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом наступних 3 годин до її завершення. Потім реакцію концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 62 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,13 (d, 3H), 1,90-1,97 (m, 2H), 3,34-3,55 (m, 10H), 4,36-4,42 (m, 2H), 5,02-5,08 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Сульфамойл-1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину 1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (3,16 г) в діоксані (40 мл) додавали сульфамід (4,0 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 4,27 г.

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,40 (s, 9H), 1,70-1,77 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,32-3,44 (m, 2H), 6,72 (s, 2H).

ii) N-2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(третилокси)етокси]піримідин-4-іл]-4-піримідиніл сульфамойл-1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер

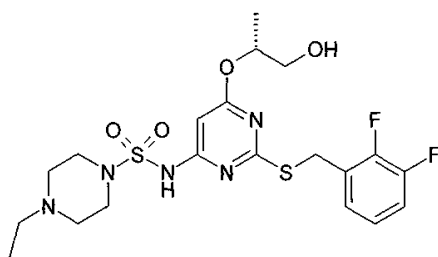
Суміш 4-сульфамойл-1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (продукт стадії i) (0,84 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,55 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-[(1R)-1-метил-2-(трифенілметокси)етокси]-піримідину (продукт прикладу 13, стадія iii), 0,50 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали

та водний шар реекстрагували EtOAc (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 0,11 г.

¹H ЯМР: (CDCl₃) δ 1,27 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,88 (квінтет, 2H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,34-3,53 (m, 8H), 4,28-4,44 (m, 2H), 5,47-5,54 (m, 1H), 6,03-6,11 (m, 2H), 6,93-7,08 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 10H), 7,35-7,41 (m, 6H).

Приклад 69

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-етил-піперазин-1-сульфонамід



До розчину етил (2R)-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(4-етилпіперазин-1-іл)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноату (продукт стадії i) (0,72 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2M LiBH₄ в ТГФ (1,3 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім насичений NH₄Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 45 мг.

МС: XIAT(+ve) 504 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (CDCl₃) δ 1,15 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 3,13 (q, 2H), 2,50 (t, 4H), 3,36 (t, 4H), 3,67-3,77 (m, 2H), 4,31-4,41 (m, 2H), 5,32-5,26 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(4-етилпіперазин-1-іл)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноат

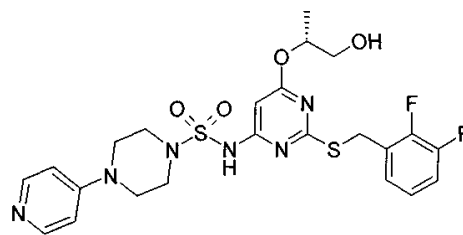
До розчину 1-етилпіперазину (1 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,746 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 72 годин. Реакційну суміш очищали завантаженням в SCX та елюванням (200 мл) MeOH/NH₃. Тоді елюент концентрували у вакуумі, що дає 4-етилпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину. Суміш 4-етилпіперазин-1-сульфонамід (0,289 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,628 г) та 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру ((продукт прикладу 5, стадія i), 0,50 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 30 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі

та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,720 г.

МС: XIAT(+ve) 546 [M+H⁺]

Приклад 70

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-4-(4-піридил)піперазин-1-сульфонамід



До розчину етил (2R)-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(4-піридин-4-іл)піперазин)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноату (продукт стадії i) (0,72 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2M LiBH₄ в ТГФ (1,3 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім насичений NH₄Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 10 мг.

МС: XIAT(+ve) 553 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,16 (d, 3H), 3,37-3,41 (m, 4H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 4H), 4,40-4,48 (m, 2H), 5,11-5,17 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 2H), 8,28 (d, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[[[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(4-піридин-4-іл)піперазин-1-іл)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноат

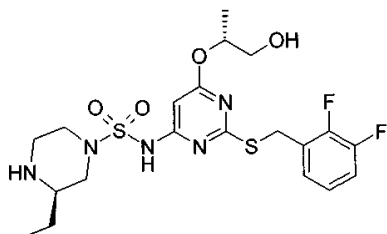
До розчину 1-піридин-4-ілпіперазину (1,23 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,746 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 72 годин. Реакційну суміш очищали завантаженням в SCX та елюванням (200 мл) MeOH/NH₃. Тоді елюент концентрували у вакуумі, що дає 4-піридин-4-ілпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину. Суміш 4-піридин-4-ілпіперазин-1-сульфонамід (0,260 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,438 г) та 2-[[6-хлор-2-[[[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру ((продукт прикладу 5, стадія i), 0,350 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл).

Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,720 г.

МС: XIAT(+ve) 595 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 71

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-(3R)-3-етилпіперазин-1-сульфонамід



До розчину етил(2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(3R)-3-етилпіперазин)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноату (продукт стадії i) (0,71 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2М LiBH_4 в ТГФ (1,3 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім насичений NH_4Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 70 мг.

МС: XIAT(+ve) 504 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 1H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,61-3,80 (m, 4H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 4,33-4,44 (m, 2H), 5,28-5,36 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,99-7,12 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(3R)-3-етилпіперазин-1-сульфонамід]сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноат

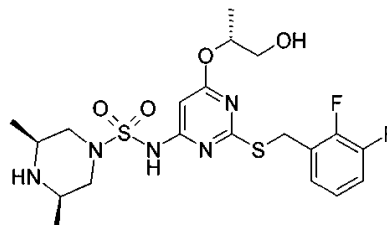
До розчину (3R)-3-етилпіперазину (0,5 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,373 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 3 діб. Реакційну суміш очищали завантаженням в SCX та елюванням (200 мл) MeOH/NH_3 . Тоді елюент концентрували у вакуумі, що дає (3R)-3-етилпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину. Суміш (3R)-3-етилпіперазин-1-сульфонамід (0,260 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,438 г) та 2-[[6-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 5, стадія i), (0,350 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C , 300W протягом 30 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150

мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,705 г

МС: XIAT(+ve) 546 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 72

N-[2-[[[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід



До розчину етил(2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноату (продукт стадії i), (0,50 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2М LiBH_4 в ТГФ (0,9 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім насичений NH_4Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 80 мг.

МС: XIAT(+ve) 504 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (DMCO) δ 1,13 (d, 6H), 3,01-3,21 (m, 2H), 3,37-3,57 (m, 4H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,76-4,81 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[[(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноат

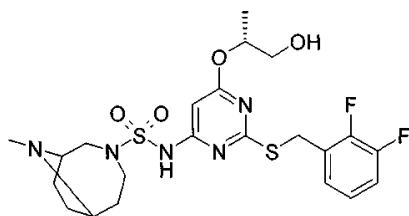
До розчину (2R,6S)-2,6-диметилпіперазину (1 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,746 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 72 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (150 мл) та водну складову реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили та концентрували у вакуумі, що дає (3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину (0,29 г). Суміш (3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід (0,29 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,628 г) та 2-[[6-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 5, стадія i), (0,5 г) в діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C , 300W протягом 30 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл).

Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,940 г.

МС: XIAT(+ve) 546 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 73

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримидин-4-іл}-9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-сульфонамід



До розчину етил (2R)-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-іл)сульфоніл)амін]піримидин-4-ілокси]пропаноату (продукт стадії i), 0,35 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2М LiBH_4 в ТГФ (0,6 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім насичений NH_4Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід 20 мг.

МС: XIAT(+ve) 530 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (CDCl_3) δ 1,27 (d, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,91-3,05 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 1H), 4,32-4,46 (m, 2H), 5,22-5,28 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-іл)сульфоніл)амін]піримидин-4-ілокси]пропаноат

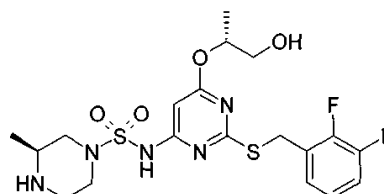
До розчину 9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-сульфонамід (0,56 г) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,37 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в 1,4-діоксані протягом 72 годин. Реакційну суміш очищали завантаженням в SCX та елюванням 7N NH_3/MeOH (200 мл). Тоді елюент концентрували у вакуумі, що дає 9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-сульфонамід (0,13 г) як жовту тверду речовину. Суміш 9-метил-3,9-діазабіцикло[4,2,1]нон-3-сульфонамід (0,13 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,31 г) та 2-[[6-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 5, стадія i), 0,25 г) в 1,4-діоксані (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 30 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (100 мл). Органічні складові відокремлюва-

ли та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили і (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід 0,35 г.

МС: XIAT(+ve) 572 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 74

N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]-4-піримідиніл]-(3S)-3-метилпіперазин-1-сульфонамід



До розчину етил (2R)-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(3S)-3-метилпіперазин-1-сульфонамід)сульфоніл)амін]піримидин-4-ілокси]пропаноату (продукт стадії i) (0,94 г) в ТГФ (10 мл) додавали 2М LiBH_4 в ТГФ (1,8 мл). Тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім насичений NH_4Cl (150 мл) додавали до реакційної суміші, яку екстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 35 мг.

МС: XIAT(+ve) 490 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (CDCl_3) δ 1,36 (d, 3H), 1,61 (d, 3H), 2,81-3,03 (m, 3H), 3,20-3,39 (m, 4H), 3,67-3,84 (m, 2H), 4,22-4,44 (m, 2H), 5,29-5,37 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(3S)-3-метилпіперазин)сульфоніл)амін]піримидин-4-ілокси]пропаноат

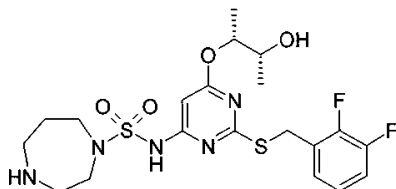
До розчину (2S)-2-метилпіперазину (0,914 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,746 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 3 діб. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (150 мл) та водну складову реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили та концентрували у вакуумі, що дає (3S)-3-метилпіперазин-1-сульфонамід (0,27 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,628 г) та 2-[[6-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру ((продукт прикладу 5, стадія i), 0,50 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x150

мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,940 г.

МС: XIAT(+ve) 532 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 75

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)-1,4-діазепан-1-сульфонамід



N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)-трет-бутил 4-(аміноссульфоніл)-1,4-діазепан-1-карбоксилат (1,6 г) розчиняли в ДХМ (30 мл) та перемішували до розчинення. До цього розчину додавали TFA (30 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакцію концентрували у вакуумі та отриманий жовтий залишок очищали ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 76 мг.

МС: XIAT(+ve) 504 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (DMCO) δ 1,04 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,99-5,05 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 8,65-8,72 (m, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

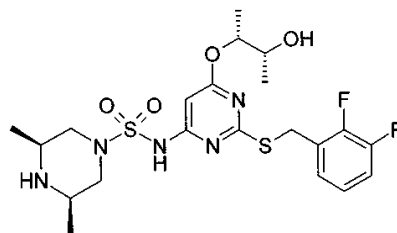
i) N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)-трет-бутил 4-(аміноссульфоніл)-1,4-діазепан-1-карбоксилат

Суміш 4-сульфамойл-1,4-діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (продукт із прикладу 68, стадія i) (0,541 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,55 г) та (2R,3R)-3-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу (продукт прикладу 4, стадія i), 0,541 г) в діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C , 300W з охолодженням протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (200 мл) та H_2O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 1,6 г.

МС: XIAT(+ve) 604 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Приклад 76

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідрокси-метилпропіл]окси}піримідин-4-іл)-(3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід



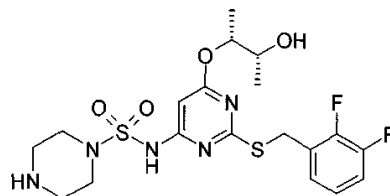
До розчину (2R,6S)-2,6-диметилпіперазину (1 г) в діоксані (10 мл) додавали сульфамід (0,746 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані протягом 3 діб. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (150 мл) та H_2O (150 мл) та водну складову реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили та концентрували у вакуумі, що дає (3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину (1,05 г). Суміш (3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід (0,541 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,731 г) та (2R,3R)-3-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу (продукт прикладу 4, стадія i), 0,541 г) в діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C , 300W з охолодженням протягом 20 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (200 мл) та H_2O (200 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 80 мг.

МС: XIAT(+ve) 518 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР: (CD_3OD) δ 1,16 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,33 (d, 6H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 2H), 5,09-5,16 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H).

Приклад 77

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси}піримідин-4-іл)-піперазин-1-сульфонамід



N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси}піримідин-4-іл) трет-бутил 4-(аміноссульфоніл)піперазин-1-карбоксилат (1,45 г) розчиняли в ДХМ (10 мл) та перемішували при кімнатній температурі до гомогенного стану. Тоді повільно додавали TFA (10 мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в MeOH

та очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 25 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 490 [M+H⁺]

¹Н ЯМР: (ДМСО) δ 1,02 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 3,01-3,05 (m, 4H), 3,14-3,18 (m, 4H), 3,64-3,71 (m, 2H), 4,32-4,42 (m, 2H), 4,69-4,73 (m, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H).

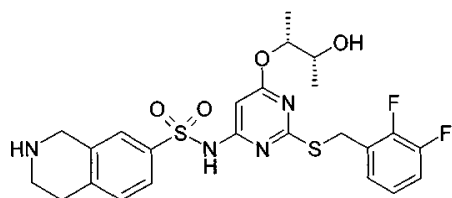
Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси)піримідин-4-іл) трет-бутил 4-(аміносультоніл)піперазин-1-карбоксілат Суміш 4-(аміносультоніл)-1,1-диметилетиловий естер-1-піперазинкарбонової кислоти (0,663 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (ХРНOS) (50 мг), цезій карбонату (0,731 г) та (2R,3R)-3-({6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)бутан-2-олу (продукт прикладу 4, стадія i), 0,541 г) в діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2x200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 1,45 г.

МС: ХІАТ(+ve) 590 [M+H⁺]

Приклад 78

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси)піримідин-4-іл)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід



N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси)піримідин-4-іл) 2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (продукт стадії iii), 0,54 г) додавали до розчину 7N NH₃ в MeOH (20 мл), герметизували та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 180 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 537 [M+H⁺]

¹Н ЯМР: (ДМСО) δ 0,98 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,60-3,67 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,25-4,27 (m, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-(трет-Бутил)-2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід

До розчину 2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфоніл хлориду (3 г) в ДХМ (50 мл) додавали 2-метилпропан-2-амін (1,73г). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі 18 годин. Реакцію розподіляли між H₂O (100 мл) та ДХМ (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 3,56 г.

¹Н ЯМР: (ДМСО) δ 1,10 (s, 9H), 2,95-3,02 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 4,79-4,86 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,63-7,72 (m, 1H).

ii) 1,2,3,4-Тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід N-(трет-бутил)-2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (продукт стадії i), 1,78 г) розчиняли в TFA та перемішували при кімнатній температурі протягом 96 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 50% EtOAc/50% ізо-гексан, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,65 г.

¹Н ЯМР: (ДМСО) δ 2,95-3,02 (m, 2H), 3,80-3,86 (m, 2H), 4,80-4,85 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,64-7,77 (m, 2H).

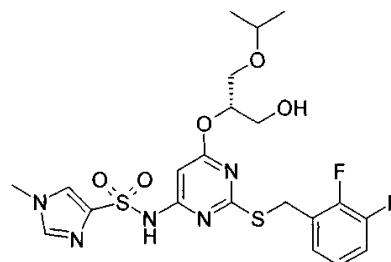
iii) N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси)піримідин-4-іл) 2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід

Суміш 1,2,3,4-Тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (продукт стадії ii), 0,65 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (ХРНOS) (50 мг), цезій карбонату (0,731 г) та (2R,3R)-3-({хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)бутан-2-олу (продукт прикладу 4, стадія i), 0,432 г) в діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 20 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, 50% EtOAc/50% ізо-гексан, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 0,54 г.

МС: ХІАТ(+ve) 633 [M+H⁺]

Приклад 79

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1S)-2-гідрокси-1-(ізопропoxиметил)етокси]піримідин-4-іл)-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 34, застосовуючи N-{6-[(1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-(ізопропоксиметил)етокси]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід (продукт стадії (v)) (90 мг) в ТГФ (5 мл) та 1М розчин тетрабутиламонійфлуориду в ТГФ (0,28 мл), що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 30 мг.

МС: XIAT(+ve) 530 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 0,98-1,04 (m, 6H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,14 (q, 1H), 6,17 (s, 1H), 7,07-7,18 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,57 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) (4R)-4-(ізопропоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан

До розчину 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-метанолу (2 г), в ДМСО (50 мл), додавали поміркованими порціями порошкоподібний калій гідроксид при 0°C, тоді нагрівали до кімнатної температури. До суміші додавали 2-йод-пропан (43 мл) при 0°C, тоді перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали H₂O, тоді - розсолем (x2) та сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 2 г.

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,08 (d, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H).

ii) (2S)-3-ізопропоксипропан-1,2-діол

Краплями додавали ацетил хлорид у MeOH (30 мл) при 0°C з перемішуванням протягом 5 хвилин. Розчин (4R)-4-(ізопропоксиметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (1,7 г) (продукт стадії (i)) в MeOH (30 мл), додавали краплями до реакційної суміші. Тоді розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 0,8 г.

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,07 (dd, 6H), 3,21-3,37 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H).

iii) (2R)-1-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-3-ізопропоксипропан-2-ол

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 34, стадія iii), застосовуючи (2S)-3-ізопропоксипропан-1,2-діол (0,80 г) (продукт стадії (ii)) в ДХМ (10 мл), трет-бутилдиметилсиліл хлорид (1,59 г), триетиламін (1,43 мл) та 4-(диметиламіно)піридин (50 мг) при 0°C, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід: 1,86 г.

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 0,07 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,11 (d, 6H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,49-3,61 (m, 2H), 4,63 (d, 1H).

iv) 4-[(1)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-(ізопропоксиметил)етокси]-6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iii), застосовуючи 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин (продукт прикладу

1, стадія ii) (0,46 г), (2R)-1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-3-ізопропоксипропан-2-ол (продукт стадії iii) (0,66 г), ТГФ (5 мл) та 60% натрій гідрид (80 мг), що дає придатну сполуку як безбарвне масло. Вихід: 0,56 г.

МС: XIAT(+ve) 519/521 [M+H⁺]

v)

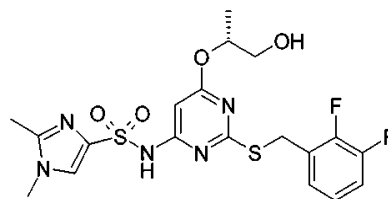
N-{6-[(1R)-2-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-1-(ізопропоксиметил)етокси]-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш азетидин-1-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443) (0,19 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (0,53 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (39 мг), цезій карбонату (0,28 г), 4-[(1R)-2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-1-(ізопропоксиметил)етокси]-6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт стадії iv) (0,3 г) та діоксану (15 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізо-гексан (2:8) 50:70 як елюент, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 90 мг.

МС: XIAT(+ve) 645 [M+H⁺]

Приклад 80

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетокси]піримідин-4-іл}-1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 11, застосовуючи суміш етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноату (продукт стадії (i)) (0,25 г), літій боргідриду (2М розчин в ТГФ, 0,48 мл) та ТГФ (6 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошували толуолом, ДХМ і тоді - Et₂O/ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 44 мг.

МС: XIAT(+ve) 486 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,14 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 5,02-5,14 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,08-7,20 (m, 1H), 7,25-7,43 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 11,44 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Етил (2R)-2-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[(1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл]амін]піримідин-4-іл)окси]пропаноат

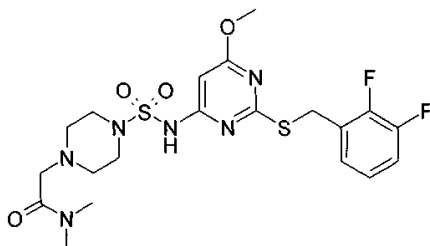
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 1,2-диметил-1H-імідазол-4-сульфонові кислоти амід (0,19 г),

трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (56 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (41 мг), цезій карбонату (0,32 г), 2-[[6-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-4-піримідиніл]окси]-(2R)-пропіонової кислоти етилового естеру (продукт прикладу 11, стадія i) (0,24 г) та діоксану (20 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи ДХМ /MeOH (градієнт 100:1 - 90:10) як елюент, що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 0,25 г.

МС: XIAT(+ve) 528 [M+H⁺]

Приклад 81

2-{4-[2-(2,3-Дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-ілсульфамойл]-піперазин-1-іл}-N,N-диметил-ацетамід



До розчину N,N-Диметил-2-піперазин-1-іл-ацетаміду (0,51 г) в діоксані (20 мл) додавали сульфамід (0,29 г). Потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційній суміші дозволяли охолотитися перед концентруванням у вакуумі, що дає сполуку інтермедіату як не зовсім білу тверду речовину. Вихід: 0,65 г.

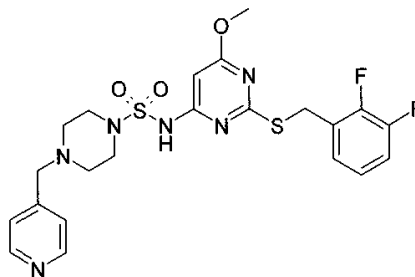
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш вищезгаданої сполуки інтермедіату (0,38 г), трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (92 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (67 мг), цезій карбонату (0,49 г), 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,30 г) та діоксан (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза) тоді порошокували MeOH а потім - ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,24 г.

МС: XIAT(+ve)517[M+H⁺]

¹H ЯМР: (CD3OD) δ 3,00 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,41-3,53 (m, 4H), 3,64-3,80 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H).

Приклад 82

4-Піридин-4-ілметил-піперазин-1-сульфонової кислоти [2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-іл]-амід



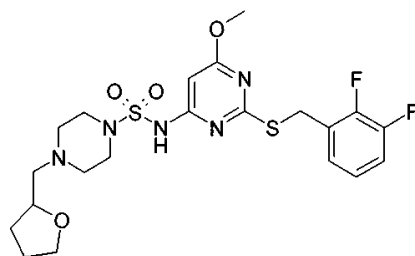
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 81, застосовуючи суміш 1-піридин-4-ілметил-піперазину (0,53 г), сульфаміду (0,29 г) та діоксану (20 мл). А потім - трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (92 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (67 мг), цезій карбонату (0,49 г), 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,30 г) та діоксан (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза) тоді порошокували MeOH, а потім - ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,23 г.

МС: XIAT(+ve) 523 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (CD3OD) δ 2,77 (t, 4H), 3,47 (t, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,07-7,24 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,76 (d, 2H).

Приклад 83

4-(Тетрагідро-фуран-2-ілметил)-піперазин-1-сульфонової кислоти [2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-іл]-амід



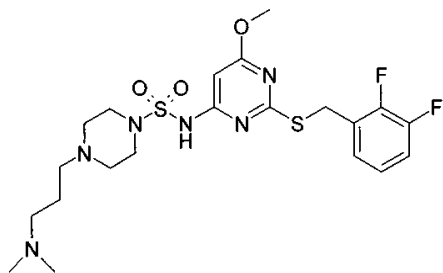
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 81, застосовуючи суміш 1-(тетрагідрофуран-2-іл)-1-піперазин (0,51 г), сульфамід (0,29 г) та діоксан (20 мл). А потім - трис(дибензиліденацетон)дипаладію(0) (92 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (67 мг), цезій карбонату (0,49 г), 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,30 г) та діоксану (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошокували толуолом, MeOH, а потім - ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,15г.

МС: XIAT(+ve)516[M+H⁺]

¹H ЯМР: (CD3OD) δ 1,53 -1,67 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 1H), 3,13-3,96 (m, 11H), 3,99 (s, 3H), 4,21-4,34 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H).

Приклад 84

4-(3-Диметиламіно-пропіл)-піперазин-1-сульфонової кислоти [2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-іл]-амід



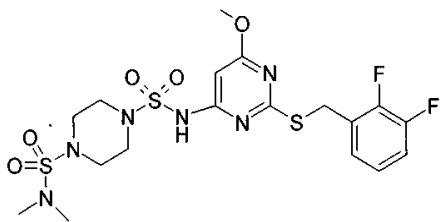
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 81, застосовуючи суміш N,N-диметил-3-піперазин-1-ілпропан-1-аміну (0,51 г), сульфамід (0,29 г) та діоксан (20 мл). А потім - трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (92 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (ХРНOS) (67 мг), цезій карбонату (0,49 г), 4-хлор-2-[[2-(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,30 г) та діоксан (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошокували толуолом, MeOH, а потім - ДХМ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,14г.

МС: XIAT(+ve) 517 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 10H), 2,78 (s, 6H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 2H).

Приклад 85

Піперазин-1,4-дисульфонова кислота [2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-іл]-амід диметиламід



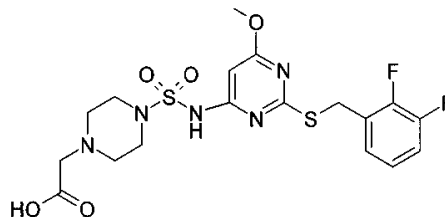
Сполуку заголовку отримували додаванням диметилсульфамоїл хлориду до розчину N-[2-[[2-(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонаміду, трифлуорацетату (продукт із прикладу 36) (0,25 г) в ДХМ (5 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошокували толуолом, ДХМ, а потім - Et₂O, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,11 г.

МС: XIAT(+ve) 539 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 2,73 (s, 6H), 3,16-3,30 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 2H), 11,28 (s, 1H).

Приклад 86

{4-[2-(2,3-Дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-ілсульфамоїл]-піперазин-1-іл}-оцтова кислота



Сполуку заголовку отримували додаванням 1M NaOH (1 мл) до розчину {4-[2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-ілсульфамоїл]-піперазин-1-іл}-оцтової кислоти етилового естеру (продукт стадії i) (0,31 г) в MeOH (1 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошокували толуолом, ДХМ, а потім - Et₂O, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 85 мг.

МС: XIAT(+ve) 490 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (CD₃OD) δ 2,99-3,05 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,46-3,53 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,05-7,24 (m, 3H), 7,35 (t, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

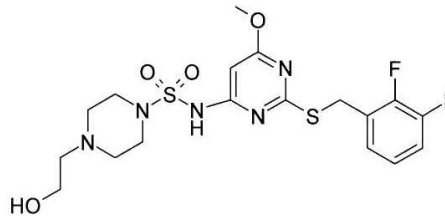
i) {4-[2-(2,3-Дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-ілсульфамоїл]-піперазин-1-іл}-оцтової кислоти етиловий естер

Сполуку підзаголовку отримували додаванням 60% натрій гідриду (0,18 г) поміркованими порціями до розчину N-[2-[[2-(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонаміду, трифлуорацетату (продукт із прикладу 36) (0,53 г) та етил 2-бромацетату (0,36 мл) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш розводили H₂O та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсолем та випаровували, що дає придатну сполуку як масло.

МС: XIAT(+ve) 518 [M+H⁺]

Приклад 87

4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-сульфонової кислоти [2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-іл]-амід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 24, застосовуючи суміш {4-[2-(2,3-дифлуоро-бензилсульфаніл)-6-метокси-піримідин-4-ілсульфамоїл]-піперазин-1-іл}-оцтової кислоти етилового естеру (продукт із прикладу 86, стадія i) (0,31 г) літій боргідриду (1M розчин в ТГФ) (1,2 мл) в ТГФ (5 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарну фазу та NH₄OAc/ацетонітрил як мобільну фазу), тоді порошокували толуолом, MeOH а потім - ДХМ,

що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину.
Вихід: 13 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 476 [M+H⁺]

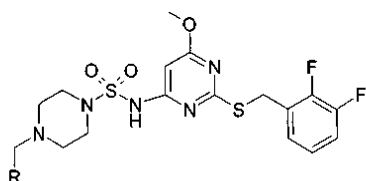
¹H ЯМР: (CD₃OD) δ 2,52-2,61 (m, 6H), 3,34 (t, 4H), 3,65 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,04-7,19 (m, 2H), 7,35 (t, 1H).

Синтез у прикладах 88-107

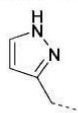
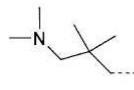

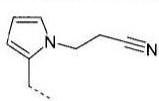
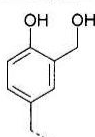
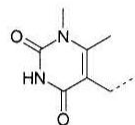
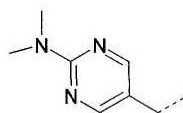
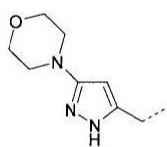
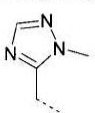
Приклади 88-107 охоплюють синтези зі застосуванням наступної процедури:

До розчину альдегіду (0,2 ммоль) в NMP (0,8 мл) додавали N-[2-[(2,3-

дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід трифлуорацетат (продукт із прикладу 36) (65 мг) як розчин в NMP (0,4 мл), а потім - зв'язаний зі смолою ціаноборгідрид (88 мг) та оцтову кислоту (1,8 μL). Реакційну суміш перемішували протягом 48 годин, тоді фільтрували для видалення смол, а потім - відцентрове випаровування до сухого стану. Продукт очищали РХМС, спрямованим на очищення (ХТегга як стаціонарна фаза та аміак/ацетонітрил як мобільна фаза), що дає сполуку заголовку.



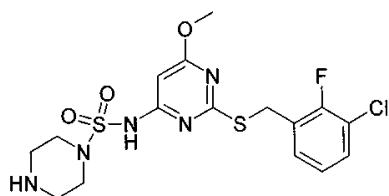
Номер прикладу	Приклад	R	M/Z [M+H]
88	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(1H-імідазол-2-ілметил)піперазин-1-сульфонамід		512
89	N-[4-({4-[(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл]піперазин-1-іл)метил]феніл]ацетамід		578
90	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(2,3-дигідроксипропіл)піперазин-1-сульфонамід		505
91	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(3-фурилметил)піперазин-1-сульфонамід		511
92	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(1,3-тіазол-2-ілметил)піперазин-1-сульфонамід		528
93	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[(4-оксо-4H-хромен-3-іл)метил]піперазин-1-сульфонамід		589

113	92463		114
94	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(1H-піразол-3-ілметил)піперазин-1-сульфонамід		511
95	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[3-(диметиламіно)-2,2-		544
	диметилпропіл]піперазин-1-сульфонамід		
96	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(1,2,3-thiadiazol-4-ілметил)піперазин-1-сульфонамід		529
97	4-[[1-(2-Ціаноетил)-1H-пірол-2-іл]метил]-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піперазин-1-сульфонамід		563
98	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[4-гідрокси-3-(гідроксиметил)Бензил]піперазин-1-сульфонамід		567
99	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[(1,3,6-триметил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-іл)метил]піперазин-1-сульфонамід		597
100	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[2-(диметиламіно)піримідин-5-іл]метил]піперазин-1-сульфонамід		566
101	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[(3-морфолін-4-іл-1H-піразол-5-іл)метил]піперазин-1-сульфонамід		596
102	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]піперазин-1-сульфонамід		526

103	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(5-гідрокси-2-нітробензил)піперазин-1-сульфонамід		582
104	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(1H-імідазол-4-ілметил)піперазин-1-сульфонамід		511
105	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)бензил]піперазин-1-сульфонамід		588
106	2-[4-({4-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}амін)сульфоніл]піперазин-1-іл)метил)фенокси]ацетамід		594
107	N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-[(3,5-диметилізоксазол-4-іл)метил]піперазин-1-сульфонамід		540

Приклад 108

N-{2-[(3-Хлор-2-флуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піперазин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 15, застосовуючи трет-бутил 4-[(2-[(3-хлор-2-флуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін)сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат (продукт стадії ii) (0,26 г), трифлуороцтову кислоту (0,5 мл) та ДХМ (10 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та TFA/ацетонітрил як мобільна фаза), тоді порошували MeOH, а потім - Et₂O, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 40 мг.

МС: XIAT(+ve) 448 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMSO) δ 3,15-3,24 (m, 4H), 3,36-3,48 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,49-7,63 (m, 2H), 8,74 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[(3-хлор-2-флуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 35, стадія (i), застосовуючи

4,6-дихлор-2-[(3-хлор-2-флуоробензил)тіо]піримідин (отримано згідно з патентом WO 2004/011443) (0,65 г), метанол (8 мл) та 60% натрій гідрид (88 мг). Вихід: 0,57 г.

¹H ЯМР: (CDCl₃) δ 3,93 (s, 3H), 4,41-4,43 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H).

ii) трет-Бутил 4-[(2-[(3-хлор-2-флуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін)сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

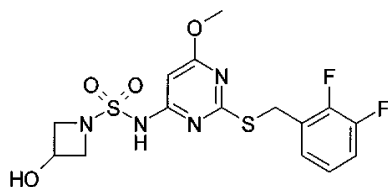
Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи 4-хлор-2-[(3-хлор-2-флуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин (продукт стадії i) (0,26 г), 4-(аміноссульфоніл)-1,1-диметилетиловий естер-1-піперазинкарбонову кислоту (продукт прикладу 15, стадія i) (0,23 г),

трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (73 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл (XPHOS) (53 мг), цезій карбонат (0,33 г), та діоксан (8 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8 - 3:7 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,26 г.

МС: XIAT(-ve) 546 [M-H⁻]

Приклад 109

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-гідроксіазетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 34, застосовуючи 3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії ii) (0,29 г) та 1М розчин тетрабутиламонійфлуориду в ТГФ (5 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та ТФА/ацетонітрил як мобільна фаза) тоді порошокували MeOH, Et₂O а потім - ізо-гексаном, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 40 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 419 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 3,70 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,97 (t, 2H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 5,79 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,32 (q, 1H), 7,41 (t, 1H), 11,23 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 3-(трет-Бутил-дифеніл-силанілокси)-азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 15, стадія (i), застосовуючи 3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-азетидин (отримано згідно з патентом WO 2003/072557) (0,93 г), діоксан (20 мл) та сульфамід (0,34 г). Виділяли фільтрацією для видалення надлишку сульфаміду, фільтрат тоді концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як коричневе масло. Вихід: 1,2 г.

МС: ХІАТ(-ve) 389 [M-H⁻]

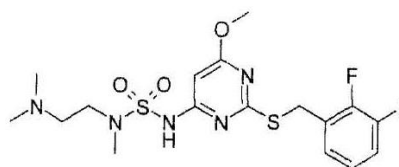
ii) 3-[[трет-Бутил(дифеніл)силіл]окси]-N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,16 г), 3-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії i) (0,17 г), трис(дифеніл)дипаладію(0) (33 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (24 мг), цезій карбонату (0,16 г) та діоксану (8 мл). Очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/Ізогексан (1:9 – 2:8 градієнт) як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,12 г.

МС: ХІАТ(+ve) 657 [M+H⁺]

Приклад 110

N'-2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метилсульфамід



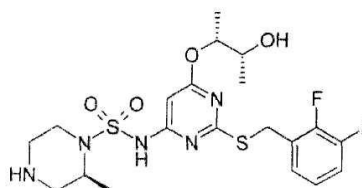
Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія (iv), застосовуючи суміш 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,35 г), N-12-(диметиламіно)етил]-N-метилсульфаміду (отримано згідно з процедурою, описаною в Org.Letts 2004, 6 (16), 2705-2708) (0,18 г), трис(дифеніл)дипаладію(0) (73 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (53 мг), цезій карбонату (0,39 г) та діоксану (20 мл). Очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарна фаза та ТФА/ацетонітрил як мобільна фаза) тоді порошокували MeOH, а потім - Et₂O, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,12 г.

МС: ХІАТ(+ve) 448 [M+H⁺]

¹H ЯМР (ДМСО) δ 2,84 (6H, s), 2,86 (3H, s), 3,33 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,93 (3H, s), 4,53 (2H, s), 6,05 (1H, s), 7,16-7,24 (1H, m), 7,32-7,45 (2H, m).

Приклад 111

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[[2-(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси]піримідин-4-іл)-2-метилпіперазин-1-сульфонамід



N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-[[2-(1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси]піримідин-4-іл)-трет-бутил 4-(аміносультоніл)піперазин-1-карбоксилат (продукт стадії ii), 0,65 г розчиняли в ДХМ (15 мл) та перемішували при кімнатній температурі до гомогенного стану. Тоді повільно додавали ТФА (15 мл) та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в MeOH та очищали препаративною ВЕРХ що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину.

Вихід 105 мг

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,04 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,97-3,06 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 4,41-4,50 (m, 2H), 4,98-5,05 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 11,28 (s, 1H).

МС: ХІАТ(+ve) 504,1 [M+H⁺]

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил (3S)-4-(аміносультоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

До розчину (2S)-2-метилпіперазин-1-сульфонамід (0,5 г) в діоксані (40 мл) додавали сульфамід (0,288 г) і потім реакційну суміш нагрі-

вали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 4 годин в діоксані. Реакційну суміш розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл), та водну складову реекстрагували ДХМ (2×100 мл) Органічні складові збирали, сушили та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло (745 мг).

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,11 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,84-3,13 (m, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 1H), 6,80 (s, 2H).

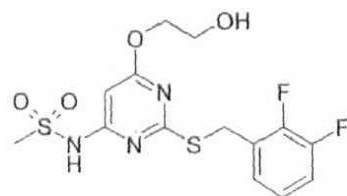
ii) N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[[1R,2R)-2-гідроксиметилпропіл]окси]піримідин-4-іл]-трет-бутил (3S)-4-(аміносультоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил (3S)-4-(аміносультоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату ((продукт стадії i), 0,373 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,488 г) та (2R,3R)-3-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]бутан-2-олу ((продукт прикладу 4, стадія i), 0,361 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 1,5 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2×200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) і а концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту гиврду речовину. Вихід 0,65 г

МС: XIAT(+ve) 604,5 [M+H⁺]

Приклад 112

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл]метансульфонамід



Суміш метансульфонамід (0,228 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,585 г) та 2-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]етанолу ((продукт, стадія i), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2×150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 102 мг.

¹H ЯМР (DMCO) δ 3,28 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,87 (t, 1H), 6,03 (s,

1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 11,12 (8, 1H).

МС: XIAT(+ve) 391,9 [M+H⁺]

інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 2-[(6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл)окси]етанол

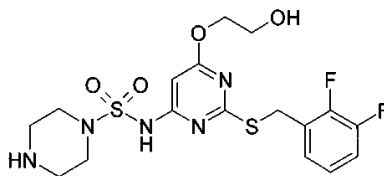
До розчину 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину ((продукт прикладу 1, стадія ii), 5 г) та етиленгліколю (1,517 г) в ТГФ (100 мл) повільно додавали NaH (1,3 г) та тоді реакцію перемішували протягом ночі при КТ. Потім реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували EtOAc (2×200 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, 10% EtOAc/90% ізогексан, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 2,4 г.

МС: XIAT(+ve) 332/334 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 3,90-3,95 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,45-4,48 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H).

Приклад 113

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід



До розчину N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл] трет-бутил 4-(аміносультоніл)піперазин-1-карбоксилату ((продукт стадії i), 0,70 г) в ДХМ (20 мл) додавали TFA (20 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакцію концентрували у вакуумі та залишок розчиняли в 7N NH₃/MeOH (20 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 33 мг.

МС: XIAT(+ve) 462 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 3,01-3,05 (m, 4H), 3,13-3,17 (m, 4H), 3,60-3,64 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл] трет-бутил 4-(аміносультоніл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 4-(аміносультоніл)-1,1-диметилетилловий естер-1-піперазинкарбонової кислоти (продукт із прикладу 15, стадія i) (0,637 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,385 г) та 2-[(6-хлор-2-[(2,3-

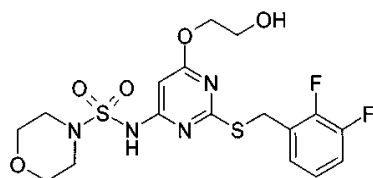
дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)етанолу (продукт із прикладу 112, стадія ii), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,70 г.

МС: XIAT(-ve) 560 [M-H]⁻

¹H ЯМР: (DMCO) δ 3,28 (s, 3H), 3,63-3,68 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,87 (t, 1H), 6,03 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 2H), 11,12 (s, 1H).

Приклад 114

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл]морфолін-4-сульфонамід



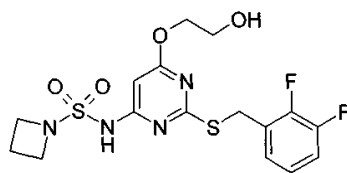
Суміш морфолін-4-сульфонамід (отримано згідно з патентом WO 2004/011443, 0,399 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,585 г) та 2-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)етанолу (продукт із прикладу 112, стадія ii), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: XIAT(+ve) 463 [M+H]⁺

¹H ЯМР: (DMCO) δ 3,18 (t, 4H), 3,60 (t, 4H), 3,66 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H).

Приклад 115

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(2-гідроксіетокси)піримідин-4-іл]-азетидин-1-сульфонамід



Суміш азетидин-1-сульфонамід (0,33 г, отримано згідно з патентом WO2004/011443), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,585 г) та 2-[(6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)етанолу ((продукт із прикладу 112, стадія ii), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин.

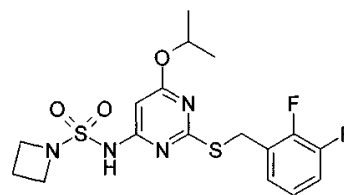
Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,13 г.

МС: XIAT(+ve) 433 [M+H]⁺

¹H ЯМР: (DMCO) δ 2,13 (квінтет, 2H), 3,65-3,68 (m, 2H), 3,91 (t, 4H), 4,30 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 11,13 (s, 1H).

Приклад 116

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-ізопропоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Суміш азетидин-1-сульфонамід (0,327 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,585 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-ізопропоксипіримідину (продукт стадії i), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,18 г.

МС: XIAT(+ve) 432 [M+H]⁺

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,31 (d, 6H), 2,26 (квінтет, 2H), 4,02 (t, 4H), 4,41 (s, 2H), 5,33 (септет, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-ізопропоксипіримідин

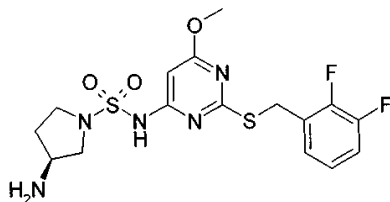
До розчину 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину ((продукт прикладу 1, стадія ii), 3 г) в пропан-2-олі (20 мл) повільно додавали NaNH (0,43 г) та тоді реакцію перемішували.

вали протягом ночі при КТ. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 1,8 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,26 (d, 6H), 4,45 (s, 2H), 5,23-5,32 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H).

Приклад 117

(3S)-3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піролідин-1-сульфонамід



До розчину трет-бутил {(3S)-1-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}піролідин-3-іл}карбамату (продукт стадії ii), 0,75 г) в ДХМ (10 мл) повільно додавали TFA. Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 70 мг.

МС: XIAT(+ve) 432 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,89-2,02 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 3,30-3,56 (m, 4H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил [(3S)-1-(аміноссульфоніл)піролідин-3-іл]карбамат

До розчину трет-бутил (3S)-піролідин-3-ілкарбамату (1,3 г) в діоксані (50 мл) додавали сульфамід (1,55 г) та реакцію нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 1,44 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,39 (s, 9H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 6,72 (s, 2H).

ii) трет-Бутил {(3S)-1-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}піролідин-3-іл}карбамат

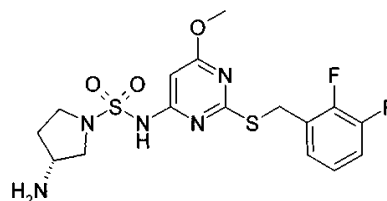
Суміш трет-бутил [(3S)-1-(аміноссульфоніл)піролідин-3-іл]карбамату (продукт стадії i), 0,525 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,429 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним

холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 40 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,75 г.

МС: XIAT(-ve) 530 [M-H⁻]

Приклад 118

(3R)-3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піролідин-1-сульфонамід



До розчину трет-бутил {(3R)-1-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}піролідин-3-іл}карбамату (0,75 г) в ДХМ (10 мл) повільно додавали TFA (10 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,17 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,89-2,02 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 3,30-3,56 (m, 4H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 2H).

МС: XIAT(+ve) 431,9 [M+H⁺]

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил [(3R)-1-(аміноссульфоніл)піролідин-3-іл]карбамат

До розчину трет-бутил (3R)-піролідин-3-ілкарбамату (1,3 г) в діоксані (50 мл) додавали сульфамід (1,55 г) та реакцію нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 1,69 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,39 (s, 9H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,29-3,35 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 1H), 6,72 (s, 2H).

ii) (3S)-3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}трет-бутил [(3S)-1-(аміноссульфоніл)піролідин-3-іл]карбамат

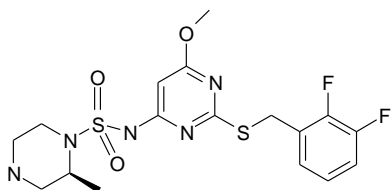
Суміш трет-бутил [(3S)-1-(аміноссульфоніл)піролідин-3-іл]карбамату (0,525г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,429 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним

холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 40 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає сполуку заголовку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,77 г.

МС: XIAT(-ve) 539 [M-H⁻]

Приклад 119

(3R)-3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піролідин-1-сульфонамід



До розчину трет-бутил (3R)-4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,75 г) в ДХМ (10 мл) повільно додавали TFA (10 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,27 г.

МС: XIAT(+ve) 446 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (CDCl₃) δ 1,43 (d, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил (3R)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

До розчину (2R)-2-метилпіперазину (1 г) в ТГФ (10 мл) додавали ди-трет-бутил гідрокарбонат (1,45 г). Реакційній суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід: 1,1 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 0,92 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,57-2,70 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 4H).

ii) трет-Бутил (3R)-4-(аміноссульфоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил (3R)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату ((продукт стадії i), 1,1 г) в діоксані (60 мл) додавали сульфамід (1,06 г) та реакцію нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 1,44 г.

¹H ЯМР: (DMCO) δ 1,10 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 3,00-3,11 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 2H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 6,79 (s, 2H).

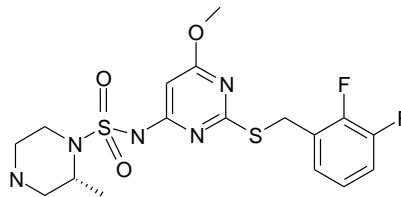
iii) трет-Бутил (3R)-4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил (3R)-4-(аміноссульфоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату ((продукт стадії ii), 0,554 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,429 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), 0,400 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 60 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,75 г.

МС: XIAT(-ve) 543 [M-H⁻]

Приклад 120

(3S)-3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-(2S)-2-метилпіперазин-1-сульфонамід



До розчину трет-бутил (3S)-4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,75 г) в ДХМ (10 мл) повільно додавали TFA (10 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,18 г.

МС: XIAT(+ve) 446 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (CDCl₃) δ 1,43 (d, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,60 (t, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил (3S)-4-(аміноссульфоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

До розчину трет-бутил (3S)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,5 г) в діоксані (40 мл) додавали сульфамід (0,29 г) та реакцію нагрівали при 110°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як бліде жовте масло. Вихід: 0,66 г.

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,10 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 3,00-3,11 (m, 3H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,79-3,87 (m, 1H), 6,79 (s, 2H).

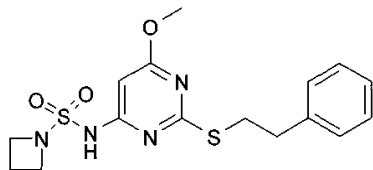
ii) трет-Бутил (3S)-4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл]-3-метилпіперазин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил (3S)-4-(аміноссульфоніл)-3-метилпіперазин-1-карбоксилату (0,372 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,286 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину ((продукт із прикладу 35, стадія i), 0,373 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 60 хвилин. Тоді реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (3x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,65 г.

МС: XIAT(-ve) 544 [M-H⁻]

Приклад 121

N-[6-метокси-2-[(2-фенілетил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Розчин N-[4-метоксифеніл]метил]-N-[6-метокси-2-[(2-фенілетил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії iii, 0,17 г) в ДХМ (1 мл) та TFA (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок перекристалізовували з EtOAc та ізо-гексану, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 50 мг.

МС: XIAT (+ve) 381 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,12 (квінтет, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,91 (t, 7H), 6,13 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 11,04 (bs, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід

60% натрій гідрид (0,42 г) додавали до розчину N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 35) (3,82 г) в безводному ДМФ (38 мл) при перемішуванні при 0°C під азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ще 15 хвилин, у той час, як краплями додавали 4-метоксибензилхлорид (2,98 г) протягом однієї хвилини, а потім - калій йодид (1,66 г). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин реакційну суміш розподіляли між EtOAc та

H₂O. Водний шар відокремлювали та подали екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні екстракти промивали H₂O, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізо-гексан (2:8) як елюент. Продукт подали очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи ДХМ/ізогексан (6:4) як елюент, що дає придатний продукт як білу тверду речовину. Вихід: 2,4 г.

МС: XIAT (+ve) 523 [M+H⁺]

ii)

N-[2-[(2,3-

Дифлуорофеніл)метил]сульфоніл]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід

Суміш продукту стадії i) (3,3 г) та МХПБК (1,1 г) в ДХМ перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш промивали водн. розчином натрій тіосульфату (3x100 мл; 15 г/100 мл), водн. NaHCO₃, H₂O, сушили (MgSO₄) та фільтрували. Розчинник випаровували під зниженим тиском, що дає придатний продукт як жовту піну. Вихід: 3,18 г.

МС: XIAT (+ve) 555 [M+H⁺]

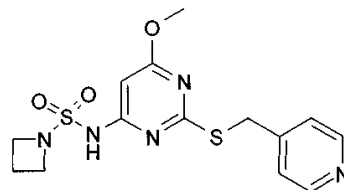
iii) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[(2-фенілетил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

60% Натрій гідрид (29 мг) додавали до розчину продукту стадії ii) (0,36 г) та 2-фенілетилтіолу (0,1 г) в безводному ДМФ (4 мл) при перемішуванні під азотом. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, розбавляли EtOAc та промивали H₂O. Відокремлений органічний розчин сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи Et₂O/ізогексан (3:7) як елюент, що дає продукт як білу тверду речовину. Вихід: 0,17 г.

МС: XIAT (+ve) 501 [M+H⁺]

Приклад 122

N-[6-метокси-2-[(піридин-4-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[(піридин-4-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії i) (46 мг) процедурою, описаною в Прикладі 121. Сирю речовину очищали препаративною планшетною хроматографією, застосовуючи EtOAc з 0,5% 7N NH₃/MeOH як елюент, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 31 мг.

МС: XIAT (+ve) 368 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,09 (bt, 2H), 3,84 (bm, 7H), 4,39 (bs, 2H), 6,11 (bs, 1H), 7,47 (bs, 2H), 8,48 (bs, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

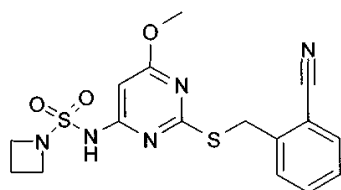
i) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[піридин-4-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

60% NaH (27 мг) додавали періодично до розчину 4-піридилетантіол гідрохлориду (60 мг) в безводному ДМФ (2 мл) при перемішуванні під азотом. Через 30 хвилин додавали придатний продукт прикладу 121, стадія ii) (0,2 г). Реакційну суміш перемішували протягом ще 18 годин. Додавали KOtBu (40 мг) та подали через 30 хвилин додавали ще KOtBu (40 мг). Через 10 хвилин додавали KOtBu (40 мг), а потім - 4-піридилметилброміду бромід (96 мг). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин, розбавляли EtOAc, промивали H₂O та водн. Na₂CO₃. Відокремлений органічний розчин сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (7:3) як елюент, що дає продукт як жовту смолу. Вихід: 46мг.

МС: XIAT (+ve) 488 [M+H]

Приклад 123

N-{2-[[2-Ціанофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з N-[2-[[2-ціанофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]-азетидин-1-сульфонамід (60 мг) (продукт стадії i) процедурою, описаною в Приклад 121. Сирчу речовину очищали препаративною планшетною хроматографією, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає продукт заголовку як жовту смолу. Вихід: 31 мг.

МС: XIAT(+ve) 392 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,12 (квінтет, 2H), 3,90 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,84 (m, 2H), 11,13 (bs, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

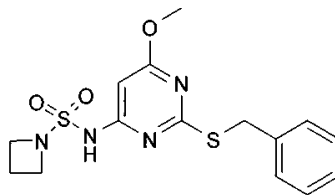
i) N-{2-[[2-Ціанофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з продукту прикладу 121, стадія ii) (0,20 г) та (2-ціанофеніл)метил броміду (78 мг) процедурою, описаною в прикладі 122, стадія i). Сирчу речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3,5:6,5) як елюент, що дає продукт як смолу. Вихід: 60 мг

МС: XIAT(+ve) 512 [M+H]

Приклад 124

N-{6-метокси-2-[(фенілметил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[2-[(фенілметил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії i) (46 мг) процедурою, описаною в прикладі 121. Сирчу речовину очищали препаративною планшетною хроматографією, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає продукт заголовку як смолу. Вихід: 18 мг.

МС: XIAT(+ve) 367 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,04 (квінтет, 2H), 3,74 (t, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,48 (d, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

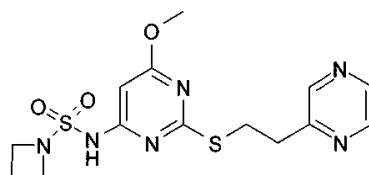
i) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[(фенілметил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

KOtBu (46 мг) додавали до суміші продукту прикладу 121, стадія ii) (0,20 г) та фенілметилтіолу (50 мг) в ДМФ (3 мл) при перемішуванні під азотом. Через 2,5 години, додавали 60% NaH (12 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ще 18 годин, розбавляли EtOAc та промивали H₂O. Відокремлений органічний розчин сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає продукт як смолу. Вихід: 45 мг.

МС: XIAT (+ve) 487 [M+H]

Приклад 125

N-{6-метокси-2-[[2-(піразин-2-іл)етил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[2-(піразин-2-іл)етил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії i) (44 мг) процедурою, описаною в прикладі 121. Сирчу речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (7:3) як елюент, що дає продукт як білу тверду речовину. Вихід: 15 мг.

МС: XIAT (+ve) 383 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,12 (квінтет, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,80 (s, 3H), 5,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

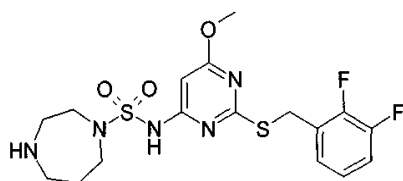
i) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[(піразин-2-ілетил)тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з продукту прикладу 121, стадія ii) (0,20 г) та 2-(піразин-2-ілетантіолу (57 мг) процедурою, описаною в прикладі 124, стадія i). Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає продукт як смолу. Вихід: 44 мг.

МС: XIAT (+ve) 503 [M+H⁺]

Приклад 126

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-1,4-діазепан-1-сульфонамід



Розчин трет-бутил 4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл]-1,4-діазепан-1-карбоксилату (продукт стадії i, 0,22 г) в 1:1 ТРА:метанолі (6 мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, тоді летючі складові випаровували та до залишку додавали 7М аміак в метанолі (5 мл). Розчин перемішували протягом 30 хвилин, тоді летючі складові випаровували та отриману тверду речовину промивали метанолом, ДХМ, диметилсульфоксидом та Н₂О, що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 51 мг.

МС: XIAT(+ve) 446 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ 4ДМСО) 1,90-1,98 (2H, m), 3,17 (4H, t, J=6,0 Гц), 3,36 (2H, t, J=5,9 Гц), 3,49 (2H, t, J=5,8 Гц), 3,77 (3H, s), 4,41 (2H, s), 5,78 (1H, s), 7,11-7,19 (1H, m), 7,28-7,37 (1H, m), 7,42-7,46 (1H, m).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

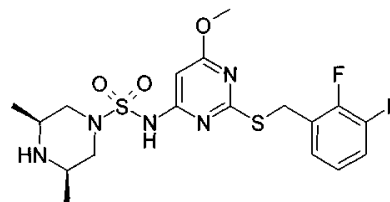
i) трет-Бутил 4-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл]-1,4-діазепан-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил 4-(аміноссульфоніл)-1,4-діазепан-1-карбоксилату (продукт прикладу 75, 0,277 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (45 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPPOS) (24 мг), цезій карбонату (0,242 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i, 0,15 г) в безводному діоксані (6 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи суміш EtOAc та ізо-гексану 1:19 - 3:7 як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,223 г.

МС: XIAT(+ve) 546 [M+H⁺]

Приклад 127

(3R,5S)-N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід



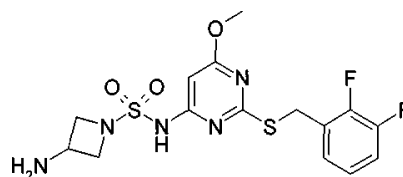
Суміш (3R,5S)-3,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід (продукт прикладу 72, 0,26 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (61 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPPOS) (32 мг), цезій карбонату (0,32 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i, 0,20 г) в безводному діоксані (8 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид (5 мл) та EtOAc (5 мл), а потім - Н₂О. Шари відокремлювали та органічний шар екстрагували Н₂О (x3). Органічний шар відкидали та комбіновані водні екстракти повністю далі екстрагували EtOAc. Ці екстракти комбінували, промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Отриману тверду речовину промивали Н₂О, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,111 г.

МС: XIAT(+ve) 460 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,15 (d, 6H), 2,44-2,51 (m, 2H), 3,08-3,23 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, i 1H), 7,45-7,50 (m, 1H).

Приклад 128

3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}азетидин-1-сульфонамід



Розчин трет-бутил {1-[(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}азетидин-3-іл}карбамату (продукт стадії ii, 0,48 г) та TFA (2 мл) в метанолі (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, тоді летючі складові випаровували та до залишку додавали 7М аміак в метанолі (6 мл). Розчин перемішували протягом 2 годин, тоді летючі складові випаровували та залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи 2-8% суміш метанолу в ДХМ і подалі очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 5-95% ацетонітрил в 0,1% водн. амоній ацетаті), що дає

сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 73 мг.

МС: XIAT(+ve) 418 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 3,64 (dd, 2H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) трет-Бутил [1-(аміносультоніл)азетидин-3-іл]карбамат

Розчин трет-бутил азетидин-3-ілкарбамат гідроклориду (отримано згідно з J. Antibiot. 1986, 39, 1243-1256, 0,755 г), Proton-Sponge® (0,85 г) та сульфамід (0,42 г) в діоксані (23 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Залишок розподіляли між H₂O та EtOAc, та тоді водний шар далі екстрагували EtOAc (x4). Комбіновані органічні екстракти промивали швидко 2М водн. хлоридною кислотою (x3), тоді - насиченим водн. натрій гідрокарбонатом, H₂O та насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як блідий коричневий порошок. Вихід: 0,44 г.

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,38 (s, 9H), 3,55 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,53 (d, 1H).

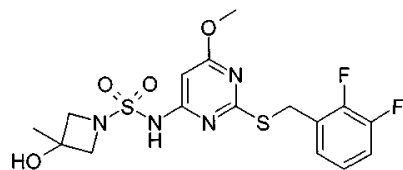
ii) трет-Бутил {1-[(2-{(2,3-дифлуоробензил)тіо}-6-метоксипіримідин-4-іл)амін]сульфоніл}азетидин-3-іл]карбамат

Суміш трет-бутил [1-(аміносультоніл)азетидин-3-іл]карбамату (0,50 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (0,12 г), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (63 мг), цезій карбонату (0,65 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i, 0,400 г) в безводному діоксані (17 мл) нагрівали під зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи суміш EtOAc та ізогексану 1:19 - 3:7 як елюент, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,48 г.

МС: XIAT(+ve) 518 [M+H⁺]

Приклад 129

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-гідрокси-3-метилазетидин-1-сульфонамід



Суміш 3-гідрокси-3-метилазетидин-1-сульфонамід (0,25 г) (отримано згідно з патентом WO 2004/011443), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (13 мг), 2-дициклогексилфосфіно-

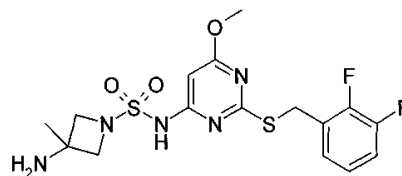
2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (10 мг), цезій карбонату (0,68 г) обробляли розчином 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,4 г) в діоксані (10 мл) та тоді все нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Додавали H₂O (10 мл), а потім - 1N розчин хлоридної кислоти (5 мл) та отриману суміш екстрагували EtOAc. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили (MgSO₄), фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ДХМ (1:4) як елюент, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,5 г.

МС: XIAT(+ve) 433 [M+H⁺], XIAT(-ve) 431 [M-H⁻]

¹H ЯМР δ (ДМСО): 1,28 (s, 3H), 3,70 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 11,20 (bs, 1H).

Приклад 130

3-Амін-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-метилазетидин-1-сульфонамід



Розчин N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-гідрокси-3-метилазетидин-1-сульфонамід (продукт із прикладу 129, 0,2 г) в ТГФ (5 мл) обробляли з діізопропілетиламіном (0,45 мл) та метансульфонілхлоридом (0,11 мл) під азотом.

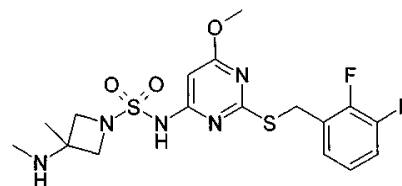
Усе перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Тоді розчинник випаровували у вакуумі до сухого стану та залишок обробляли з 7N аміак в метанолі (9 мл) і тоді нагрівали в герметизованій посудині при 75°C протягом 48 годин. Тоді летючі складові випаровували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 10% метанолом в ДХМ, що дає придатний продукт як безбарвну смолу. Її порошували сумішами Et₂O та ізо-гексану та фільтрували, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 50 мг.

МС: XIAT(+ve) 432 [M+H⁺], XIAT(-ve) 430 [M-H⁻]

¹H ЯМР δ (CDCl₃): 1,45 (s, 3H), 2,90 (bs, 2H), 3,80 (q, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (m, 2H).

Приклад 131

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-метил-3-(метиламіно)азетидин-1-сульфонамід



Розчин N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-3-гідрокси-3-метилазетидин-1-сульфонамід (продукт із прикладу 129, 0,16 г) в ТГФ (8 мл) обробляли діізопропілетиламіном (0,5 мл) та метансульфонілхлоридом (0,113 мл) під азотом.

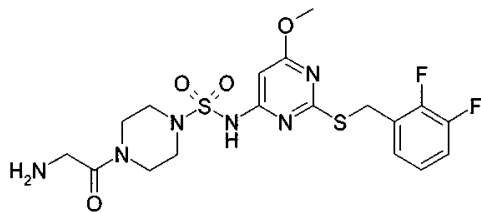
Усе перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Тоді суміш обробляли 33% метиламіном в етанолі (10 мл) і потім нагрівали в герметизованій посудині при 70°C протягом 24 години. Летючі складові випаровували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи 10% метанолом в ДХМ, що дає придатний продукт як безбарвну смолу. Її порошували етанолом та фільтрували, що дає продукт заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 57 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 446 [M+H⁺], ХІАТ(-ve) 444 [M-H⁻]

¹H ЯМР δ (ДМСО): 1,33 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H).

Приклад 132

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-4-гліцилпіперазин-1-сульфонамід, гідрохлорид



Розчин трет-бутил (2-{4-[(2-{[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}амін)сульфоніл]піперазин-1-іл}-2-оксоетил)карбамату (продукт стадії ii, 0,19 г) в 10% ТФА/ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин випаровували і тоді перерозчиняли в 4N HCl у діоксані (2 мл) та MeOH (8 мл). Випаровування дало сирий залишок, який порошували в Et₂O, фільтрували та сушили у вакуумному термостаті при 40°C протягом ночі, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 140 мг.

МС: ХІАТ(-ve) 487 [M-H⁻]

¹H ЯМР (ДМСО) δ 3,20-3,27 (4H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,53-3,58 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,88 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,09 (1H, s), 7,13-7,21 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 8,06 (2H, br s), 11,26 (1H, brs).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-[2-[(2,3-Дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, гідрохлорид

Розчин N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, трифлуорацетату (продукт прикладу 36, 0,6 г) в 4N HCl/діоксані (2 мл) та Et₂O (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Отриману суспензію фільтрували та залишок сушили у вакуумному термостаті при 40°C протягом 2 годин, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 0,55 г.

МС: ХІАТ(+ve) 432 [M+H⁺]

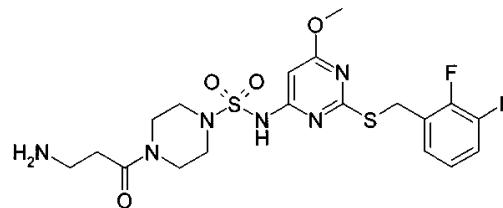
ii) трет-Бутил (2-{4-[(2-{[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}амін)сульфоніл]піперазин-1-іл}-2-оксоетил)карбамат

До розчину N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцину (0,11 г) в ДМФ (10 мл) додавали 1,3-дициклогексикарбодіїмід (0,14 г) та 1-гідроксибензотриазол гідрат (94 мг). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години краплями додавали розчин N-[2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, гідрохлориду (продукт стадії i, 0,27 г) та N-метилморфоліну (78 мкл) в ДМФ (5 мл) та безперервно перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш фільтрували, промивали ДХМ та фільтрат випаровували. Сиру речовину очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:2) як елюент, що дає придатну сполуку як піну. Вихід: 0,24 г.

МС: ХІАТ(-ve) 587 [M-H⁻]

Приклад 133

4-β-Аланіл-N-[2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід, гідрохлорид



Сполуку заголовку отримували з трет-бутил (3-{4-[(2-{[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}амін)сульфоніл]піперазин-1-іл}-3-оксопропіл)карбамату (продукт стадії i, 0,22 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 132, що дає білу тверду речовину. Вихід: 0,15 г.

МС: ХІАТ(+ve) 503 [M+H⁺]

¹H ЯМР (ДМСО) δ 2,66 (2H, t), 2,98 (2H, q), 3,19-3,26 (4H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,51-3,54 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,48 (2H, s), 6,08 (1H, s), 7,14-7,20 (1H, m), 7,31-7,39 (1H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,72 (2H, br s), 11,24 (1H, br s).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

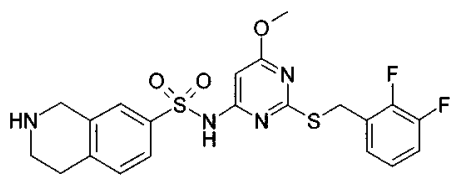
i) трет-Бутил (3-{4-[(2-{[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}амін)сульфоніл]піперазин-1-іл}-3-оксопропіл)карбамат

Придатну сполуку отримували з N-(трет-бутоксикарбоніл)β-аланін (0,12 г) згідно з процедурою обкресленою в прикладі 132, стадія ii). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:2) як елюент, що дає придатну сполуку як піну. Вихід: 0,22 г.

МС: ХІАТ(-ve) 601 [M-H⁻]

Приклад 134

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід



N-(2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)-2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (0,805г) додавали до розчину 7N NH₃ в MeOH (20 мл), герметизували та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 70 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 479 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 3,01-3,08 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,33-4,40 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,09-7,20 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,78-7,87 (m, 2H), 9,00-9,09 (m, 2H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

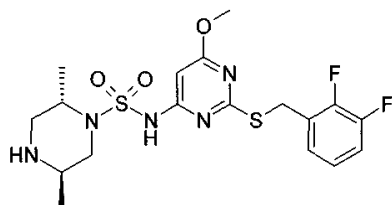
i) N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)-2-(трифлуорацетил)-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід

Суміш 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-сульфонамід (продукт із прикладу 78, стадія ii, 0,61 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,43 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i, 0,4 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 0,81 г.

МС: ХІАТ(+ve) 575 [M+H⁺]

Приклад 135

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)-(2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід



До розчину (2R,5S)-2,5-диметилпіперазину (2г) в діоксані (100 мл) додавали сульфамід (2,5 г) і потім реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником в діоксані (100 мл) протягом 72 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc

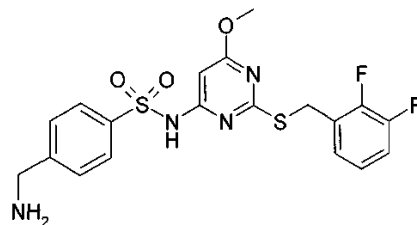
(150мл) та H₂O (150 мл) та водну складову реекстрагували EtOAc (2x150 мл). Органічні складові збирали, сушили та концентрували у вакуумі, що дає (2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід як білу тверду речовину (1,2 г). Суміш (2S,5R)-2,5-диметилпіперазин-1-сульфонамід (0,38 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,43 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), 0,4 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 4 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає жовту тверду речовину. Тоді цей залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 9 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 460 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 1,05 (d, 3H), 1,23 (d, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 1H), 3,01-3,54 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 7,07-7,21 (m, 1H), 7,24-7,47 (m, 2H).

Приклад 136

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл)-4-(амінометил)бензолсульфонамід

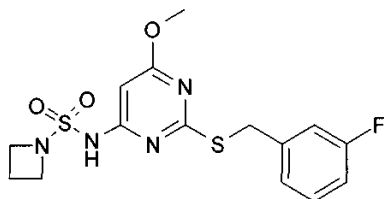


Суміш 4-(амінометил)бензолсульфонамід (0,37 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (1,0 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), (0,25 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає жовту тверду речовину. Тоді цю тверду речовину очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 19 мг.

МС: ХІАТ(+ve) 453 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (ДМСО) δ 3,83 (s, 3H), 4,09-4,14 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,09-7,22 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,16-8,24 (m, 2H).

Приклад 137
N-{2-[[3-Флуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з N-{2-[[3-флуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід (продукт стадії iv) (42 мг) процедурою, описаною в прикладі 121. Сиру речовину очищали препаративною планшетною хроматографією, застосовуючи EtOAc/ізогексан (4:6) як елюент, що дає продукт заголовку як смолу. Вихід: 22 мг.

МС: ХІАТ (+ve) 385 [M+H]

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,10 (квінтет, 2H), 3,87 (m, 7H), 4,41 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 11,11 (bs, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з N-[6-метокси-2-[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 146, (5,1 г) процедурою, описаною в прикладі 121, стадія i). Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (2:8) як елюент, що дає продукт як масло. Вихід: 4,2 г.

МС: ХІАТ (+ve) 541 [M+H]

ii) N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]сульфоніл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід

Придатну сполуку отримували з N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (придатний продукт стадії i), (4,2 г) процедурою, описаною в прикладі 121, стадія ii). Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (1:1) як елюент, що дає продукт як білу піну. Вихід: 3,3 г.

МС: ХІАТ (+ve) 573 [M+H]

iii) N-[6-метокси-2-тіопіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід

NaSH (40 мг) додавали до розчину N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]сульфоніл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід (придатний продукт стадії ii), (0,10 г) та перемішували у воді (1 мл) під азотом при 95°C протягом 45 хвилин. Додавали NaSH (40 мг), а потім - ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 1,5 годин при 95°C, охолоджували, підкисляли розбавленою HCl та екстрагували EtOAc. Відокремлений органічний розчин промивали водою, сушили (MgSO₄), фільт-

рували та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дає придатний продукт як чисте масло. Вихід: 90 мг.

МС: ХІАТ (+ve) 397 [M+H]

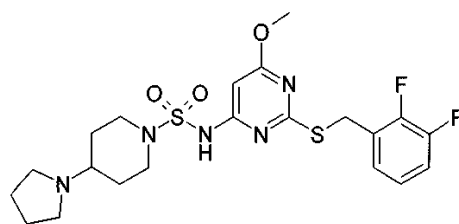
iv) N-2-[[3-Флуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід

60% NaH (8 мг) додавали до розчину N-[6-метокси-2-тіопіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]азетидин-1-сульфонамід (придатний продукт стадії iii), (90 мг) в безводному ДМФ (1 мл). Після перемішування під азотом протягом 5 хвилин додавали (3-флуорофеніл)метил бромід (42 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ще 18 годин і тоді розбавляли EtOAc. Відокремлений органічний розчин промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає продукт як смолу. Вихід: 47 мг.

МС: ХІАТ (+ve) 505 [M+H]

Приклад 138

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-4-піролідин-1-ілпіперидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували згідно з процедурою, описаною в прикладі 129, застосовуючи 4-хлор-2-[[2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин (продукт прикладу 35, стадія i) (0,3 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (20мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл (XPHOS) (15 мг), цезій карбонат (0,70г) та 4-піролідин-1-ілпіперидин-1-сульфонамід (продукт стадії i), (0,4 г). Отриману сиру речовину очищали, застосовуючи хроматографію на силікагелі, елюючи 5% метанолом в ДХМ та порошок Et₂O, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 0,27 г.

МС: ХІАТ (+ve) 500 [M+H⁺], ХІАТ (-ve) 498 [M-H⁻]

¹H ЯМР δ (ДМСО) 1,60 (m, 2H), 1,90 (bs, 4H), 2,10 (d, 2H), 3,10 (m, 5H), 3,70 (d, 4H), 3,90 (3, 3H), 4,50 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 4-Піролідин-1-ілпіперидин-1-сульфонамід

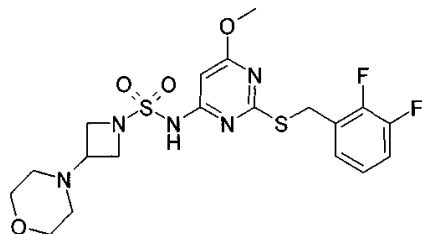
Суміш 4-піролідин-1-ілпіперидину (0,67 г) та сульфамід (0,46 г) нагрівали при 115°C в сухому 1,4-діоксані (30 мл) протягом 16 годин. Розчинники випаровували у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc (що містить трошки метанолу) та H₂O. Органічну фазу збирали та водний шар подали екстрагували EtOAc (x2). Комбіновані органічні фази збирали, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували. Залишок порошокували Et₂O та фільт-

рували, що дає придатний продукт як бежеву тверду речовину. Вихід: 0,43 г.

^1H ЯМР δ (ДМСО) 1,50 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 6,70 (s, 2H).

Приклад 139

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-морфолін-4-ілазетидин-1-сульфонамід



Розчин N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-3-гідроксіязетидин-1-сульфонамід (продукт із прикладу 109) (0,28 г) в ДХМ (10 мл) обробляли триетиламіном (0,8 мл) та метансульфонілхлоридом (0,9 мл) під азотом. Після нагрівання суміші при 50°C протягом 16 годин реакційну суміш розподіляли між ДХМ та водн. NaHCO_3 . Органічні екстракти сушили (MgSO_4),

фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. До розчину отриманого залишку в MeOH (10 мл) та морфоліні (8 мл) додавали K_2CO_3 (0,19 г) та нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між EtOAc та H_2O . Органічні екстракти промивали розсоллом, сушили (MgSO_4), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (відповідно як стаціонарну фазу та NH_4OAc /ацетонітрил як мобільну фазу) тоді порошокували Et_2O , що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід: 15 мг.

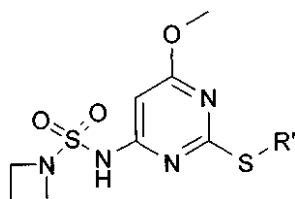
МС: XIAT(+ve) 488 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H ЯМР δ (ДМСО) 2,23 (s, 4H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,51 (t, 4H), 3,76-3,81 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,44 (t, 1H).

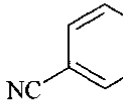
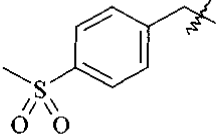
Приклади 140-145

Приклади 140-145 синтезували, застосовуючи наступну процедуру:

Сполуки заголовку, зведені нижче в таблицю, отримували з відповідних 2-тіо-заміщених N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамідів (продуктів стадії i) за процедурою, описаною в прикладі 121. Сирі речовини очищали мас-керованием очищенням.



Номер прикладу	Приклад	R'	M/Z [M-H]
140	N-{2-[(2-Флуорофеніл)метил]тіо]-6-метокси піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		383
141	N-{6-Метокси-2-[(піридин-3-іл)метил]тіо] піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		366
142	N-{6-Метокси-2-[(піридин-2-іл)метил]тіо] піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		366
143	N-{6-Метокси-2-[(тіазол-4-іл)метил]тіо] піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		372

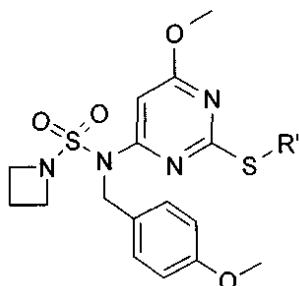
143		92463	144
144	N-[2-[[[(4-Ціанофеніл)метил]тіо]-6-метокси піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		390
145	N-[2-[[[(4-метансульфонілфеніл)метил]-тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід		443

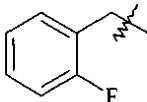
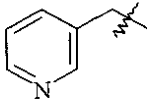
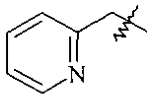
Інтермедіати для сполук 140-145 отримували наступним чином:

i) Тіо-заміщені N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонаміди

Натрій тіолат (30 мг) додавали до розчину N-[(4-метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[[(2,3,4-трифлуорфеніл)метил]сульфоніл]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонаміду (продукт прикладу 137, стадія ii) (0,15 г) перемішували в безводному ДМСО під азотом. Через 30 хвилин додавали від-

повідний бромід або хлорид (дивись R' у таблиці) (0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хвилин, розбавляли водою та продукт екстрагували EtOAc. Відокремлений органічний розчин промивали водою, сушили (MgSO₄), фільтрували та розчинник випаровували під зниженим тиском. Сирі продукти, очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи як елюент суміші EtOAc/ізогексану, що дає продукти у прикладах 140 i) - 145 i), наведених нижче у таблиці.

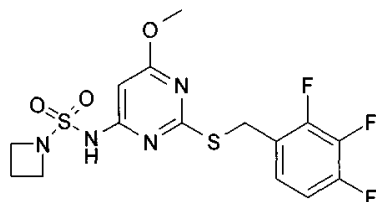


Номер прикладу	Приклад	R'	M/Z [M+H]
140(i)	N-[2-[[[(2-Флуорофеніл)метил]тіо]-6-метокси піримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]-азетидин-1-сульфонамід		505
141(i)	N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[[(піридин-3-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]-азетидин-1-сульфонамід		488
142(i)	N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-метокси-2-[[[(піридин-2-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]-азетидин-1-сульфонамід		488

143(i)	N-[(4-Метоксифеніл)метил]-N-[6-етокси-2-[[тіазол-4-іл)метил]тіо]піримідин-4-іл]-азетидин-1-сульфонамід		494
144(i)	N-[2-[[[4-Ціанофеніл)метил]тіо]-6-метокси піримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]-азетидин-1-сульфонамід		512
145(i)	N-[2-[[[4-метансульфонілфеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-[(4-метоксифеніл)метил]-азетидин-1-сульфонамід		565

Приклад 146

N-[6-метокси-2-[[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин-4-іл]азетидин-1-сульфонамід



Сполуку заголовку отримували з 4-хлор-6-метокси-2-[[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин (придатний продукт стадії iii) (7,2 г) процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали перекристалізацією з ізогексану/EtOAc, що дає продукт як жовту тверду речовину. Вихід: 5,1 г.

МС: XIAT (+ve) 421 [M+H]

¹H ЯМР: δ (DMSO) 2,13 (квінтет, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (t, 4H), 4,46 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 11,13 (s, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 2-[[[2,3,4-Трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин-4,6-діол

Придатну сполуку отримували з 2-тіопіримідин-4,6-діолу (80,0 г) та (2,3,4-трифлуорфеніл)метил броміду (125 г) процедурою, описаною в прикладі 1, стадія i). Вихід: 150 г.

¹H ЯМР: δ (DMSO) 4,41 (s, 2H), 5,22 (bs, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,49 (m, 1H).

ii) 4,6-Дихлоро-2-[[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин

Придатну сполуку отримували з придатного продукту стадії i) (150 г) процедурою, описаною в прикладі 1, стадія ii). Сиру речовину очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, застосовуючи EtOAc/ізогексан (3:7) як елюент, що дає продукт як білу тверду речовину. Вихід: 70 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 4,37 (s, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,26 (m, 1H).

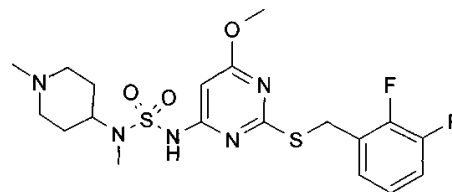
iii) 4-Хлор-6-метокси-2-[[[2,3,4-трифлуорфеніл)метил]тіо]піримідин

Придатну сполуку отримували з придатного продукту стадії ii) (25,0 г) процедурою, описаною в прикладі 35, стадія i). Сиру речовину очищали перекристалізацією з ізогексану, що дає продукт як білі кристали. Вихід: 16,4 г.

МС: XIAT (+ve) 321/323 [M+H]

Приклад 147

N'-2-[[[2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]-N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)сульфамід



Сполуку заголовку отримували з N-метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)сульфаміду (продукт стадії i) (0,26 г) та 4-хлор-2-[[[2,3-дифлуорфеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i) (0,25 г) згідно з процедурою, описаною в прикладі 1, стадія iv). Сиру речовину очищали хроматографією на колонці, застосовуючи EtOAc/MeOH (9:1 - 8,5:1,5) як елюент. Вихід: 0,17 г.

МС: XIAT (+ve) 474 [M+H]

¹H ЯМР: δ (DMSO) 1,50 (bd, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,84 (bd, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,14 (q, 1H), 7,33 (q, 1H), 7,41 (t, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) N-Метил-N-(1-метилпіперидин-4-іл)сульфамід

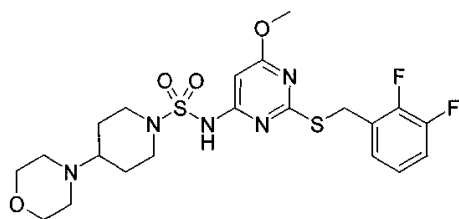
Розчин 1-метил-4-(метиламіно)піперидину (2,6 г) та сульфаміду (4,0 г) в 1,4-діоксані (30 мл) нагрі-

вали при 110°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розчинник випаровували під зниженим тиском та залишок розчиняли у воді. Водн. розчин екстрагували EtOAc, промивали малим об'ємом насиченого водн. розсолу, сушили (MgSO₄) та розчинник випаровували під зниженим тиском, що дає придатний продукт як білу жовту тверду речовину. Вихід: 1,5 г.

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 1,80 (m, 4H), 2,04 (dt, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,91 (bd, 2H), 3,74 (квін-тет, 1H), 4,44 (bs, 2H).

Приклад 148

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-морфолін-4-ілпіперидин-1-сульфонамід



Натрій триацетоксиборгідрид (0,48 г) додавали до розчину N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід (продукт стадії iii) (0,249 г), морфоліну (0,2 мл) та 2М водн. оцтової кислоти (0,5 мл) в ДХМ (12 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, тоді до залишку додавали 2М водн. натрій гідроксид (10 мл). Суміш енергійно струшували, тоді підкислювали до pH 8 2М водн. хлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи суміш 3:7 - 1:0 етилацетату та ізо-гексану як елюент, тоді повільно осаджували з метанолу, фільтрували та подальше промивали метанолом, що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 53 мг.

МС: XIAT(+ve) 516 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,26-1,41 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,28 (t, 1H), 2,41-2,44 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,68 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,31-7,47 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) 1,4-Діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-сульфонамід

Розчин 1,4-діокса-8-аза-спіро[4,5]декану (2 мл) та сульфаміду (1,65 г) в 1,4-діоксані (28 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 годин, тоді летючі складові випаровували, що дає сполуку заголовку як білу жовту тверду речовину. Вихід: 3,4 г.

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,71 (dd, 4H), 3,08 (dd, 4H), 3,91 (s, 4H), 6,77 (s, 2H).

ii) N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-сульфонамід

Суміш 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-сульфонамід (продукт стадії i), (0,29 г), трис(добензиліденацетон)-дипаладію(0) (61 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (32 мг), цезій карбонату (0,32 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт прикладу 35, стадія i, 0,20 г) в безводному діоксані (8 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері з охолодженням при 100°C, 300W протягом 15 хвилин. Додавали насичений водн. амоній хлорид та отриману суміш екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали хроматографією на колонці на оксиді силіцію, застосовуючи суміш 1:19 2:3 етилацетату та ізо-гексану як елюент, що дає придатну сполуку як жовту піну. Вихід: 0,27 г.

МС: XIAT(+ve) 489 [M+H⁺]

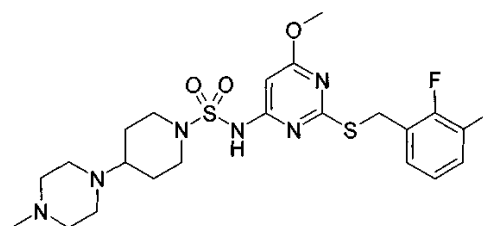
iii) N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан-8-сульфонамід (продукт стадії ii) (0,85 г) нагрівали до 50°C в суміші 2М водн. хлоридної кислоти (17 мл) та ТГФ (17 мл). Через 24 години реакції дозволяли охолотитися до кімнатної температури, тоді розбавляли етилацетатом, шари відокремлювали та органічну речовину промивали насиченим водн. натрій гідрокарбонатом, водою, насиченим водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід: 0,83 г.

МС: XIAT(+ve) 445 [M+H⁺]

Приклад 149

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(4-метилпіперазин-1-іл)піперидин-1-сульфонамід



Розчин 1-метил-піперазину (0,13 мл) в ДХМ (2 мл) додавали до розчину оцтової кислоти (0,03 мл) та N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 148, стадія iii) (0,10 г) в ДХМ (2 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, тоді порціями додавали натрій триацетоксиборгідрид (0,24 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, тоді випаровували ДХМ та до залишку додавали 3М водн. натрій гідроксид (6 мл). Суміш енергійно струшували, тоді підкислювали до pH 8 2М водн. хлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали водою, насиченим водн. натрій

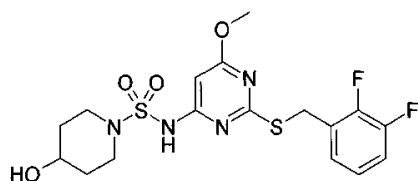
хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Залишок очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 25-95% ацетонітрил в 0,1% водн. амоній ацетаті), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 22 мг.

МС: XIAT(+ve) 529 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,26-1,42 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,25-2,77 (m, 11H), 2,27 (s, 3H), 3,63 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H).

Приклад 150

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-гідроксипіперидин-1-сульфонамід



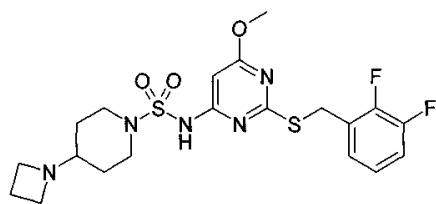
Із сирової речовини, отриманої після розробки по отриманню N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-морфолін-4-ілпіперидин-1-сульфонамід (Приклад 148), також виділяли другий продукт. Подалі цього очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 25-95% ацетонітрил в 0,1% водн. амоній ацетаті), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 33 мг.

МС: XIAT(+ve) 447 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,33-1,44 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,75 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 2H), 11,07 (s, 1H).

Приклад 151

4-Азетидин-1-іл-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піперидин-1-сульфонамід



Азетидин гідрохлорид (0,11 г) додавали до розчину оцтової кислоти (0,025 мл) та N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 148, стадія iii) (0,10 г) в ДХМ (4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, тоді порціями додавали натрій триацетоксиборгідрид (0,24 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, тоді до залишку додавали 3М водн. натрій гідроксид (6 мл). Суміш енергійно струшували, тоді підкислювали до pH 8 2М водн. хлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти концентрували, тоді додавали метанол (1 мл) та отриману суспензію фільтрували. Тверду

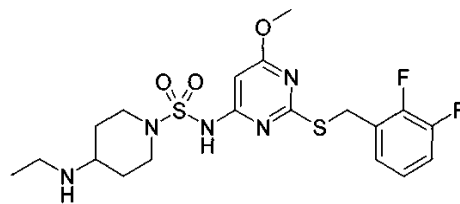
речовину промивали водою, метанолом та етилацетатом, що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 47 мг.

МС: XIAT(+ve) 486 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,15-1,26 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,47-3,51 (m, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H).

Приклад 152

N-{2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-(етиламіно)піперидин-1-сульфонамід



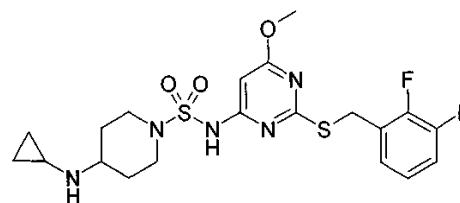
Етиламін (0,56 мл 2М розчину в метанолі) додавали до розчину оцтової кислоти (0,025 мл) та N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 148, стадія iii) (0,10 г) в ДХМ (4 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, тоді порціями додавали натрій триацетоксиборгідрид (0,24 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, тоді до залишку додавали 3М водн. натрій гідроксид (6 мл). Суміш енергійно струшували, тоді підкислювали до pH 8 2М водн. хлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти концентрували, тоді додавали метанол (1 мл) та отриману суспензію фільтрували. Тверду речовину промивали водою, метанолом та етилацетатом, що дає сполуку заголовку як дуже блідий жовтий порошок. Вихід: 52 мг.

МС: XIAT(+ve) 474 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, ДМСО) 1,17 (t, 3H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,94 (q, 2H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H).

Приклад 153

4-(Циклопропіламіно)-N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}піперидин-1-сульфонамід



Розчин циклопропіламіну (0,08 мл) в ДХМ (2 мл) додавали до розчину оцтової кислоти (0,025 мл) та N-{2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл}-4-оксопіперидин-1-сульфонамід (продукт прикладу 148, стадія iii) (0,10 г) в ДХМ (2 мл). Розчин перемішували при

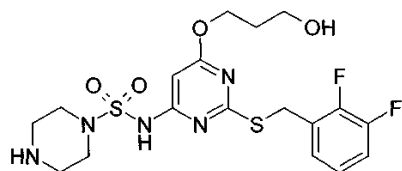
кімнатній температурі протягом 1 години, тоді додавали порціями натрій триацетоксиборгідрид (0,24 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, тоді до залишку додавали 3М водн. натрій гідроксид (6 мл). Суміш енергійно струшували, тоді підкислювали до pH 8 2М водн. хлоридною кислотою та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промивали водою, насиченим і водн. натрій хлоридом, сушили натрій сульфатом, фільтрували та випаровували. Сирю речовину очищали реверсно-фазовою ВЕРХ (градієнт 25-95% ацетонітрил в 0,1% водн. амоній ацетаті), що дає сполуку заголовку як білий порошок. Вихід: 21 мг.

МС: XIAT(+ve) 486 [M+H⁺]

¹H ЯМР: δ (300 МГц, DMSO) 0,02-0,17 (m, 4H), 0,90-1,04 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,40-2,48 (m, 3H), 3,21 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H).

Приклад 154

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-(3-гідроксипропокси)піримідин-4-іл]піперазин-1-сульфонамід



До розчину трет-бутил 4-([2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(3-гідроксипропокси)піримідин-4-іл]амін]сульфоніл)піперазин-1-карбоксилату (продукт стадії ii), 0,83 г в ДХМ (5 мл) повільно додавали TFA (5 мл). Тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію концентрували у вакуумі та залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід 160 мг.

МС: XIAT(+ve) 476 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMSO) δ 2,52 (q, 2H), 3,19 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,52 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 2H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

(i) 3-({6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)пропан-1-ол

До розчину 4,6-дихлоро-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii), 3 г та пропан-1,3-діолу (1,1 г) в ТГФ (50 мл) повільно додавали NaN (390 мг) та, тоді реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовте масло. Вихід 2,9 г.

МС: XIAT(+ve) 347/349 [M+H⁺]

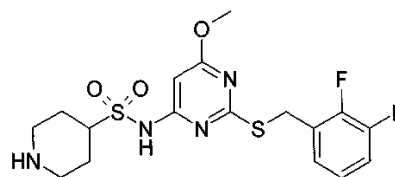
ii) трет-Бутил 4-([2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]-6-(3-гідроксипропокси)піримідин-4-іл]амін]сульфоніл)піперазин-1-карбоксилат

Суміш 4-(аміноссульфоніл)-1-піперазинкарбонова кислота-1,1-диметилетилового естеру (продукт із прикладу 15, стадія i), 0,4 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,43 г) та 3-({6-хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}окси)пропан-1-олу (продукт стадії i), 0,4 г) в 1,4-діоксані (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 3 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H₂O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід 0,83 г.

МС: XIAT(+ve) 576 [M+H⁺]

Приклад 155

N-[2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-метоксипіримідин-4-іл]піперидин-4-сульфонамід



Суміш піперидин-4-сульфонаміду (0,33 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,43 г) та 4-хлор-2-[(2,3-дифлуорофеніл)метил]тіо]-6-метоксипіримідину (продукт із прикладу 35, стадія i), 0,4 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C, 300W з охолодженням протягом 2 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (100 мл) та H₂O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x100 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO₄) та концентрували у вакуумі та отриманий жовтий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід 13 мг.

МС: XIAT(+ve) 431 [M+H⁺]

¹H ЯМР: (DMSO) δ 1,74-1,86 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 2H), 3,24-3,60 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

Інтермедіати для цієї сполуки отримували наступним чином:

i) Бензил 4-(аміноссульфоніл)піперидин-1-карбоксилат

До розчину 0,88 NH₃ (50 мл) додавали бензил 4-(хлоросулфоніл)піперидин-1-карбоксилат (4 г) та реакцію перемішували протягом 72 годин при КТ. Тоді реакцію екстрагували ДХМ (3x150 мл).

Органічні складові вилучали, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як чисте масло. Вихід 3,3 г.

^1H ЯМР: (DMSO) δ 1,40-1,52 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,28-7,40 (m, 5H).

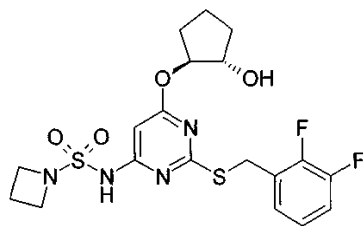
ii) Піперидин-4-сульфонамід

Бензил 4-(аміносультоніл)піперидин-1-карбоксилат (продукт стадії i), 3,3 г розчиняли в MeOH (20 мл). До цього розчин додавали оцтову кислоту (0,5 мл) та каталітичну кількість Pd/C . Реакційну суміш піддавали тиску 5 барв атмосфері водню кількість Pd/C . Реакційну суміш піддавали тиску 5 барв атмосфері водню протягом 18 годин при КТ. Реакцію фільтрували через целіт та фільтрат концентрували у вакуумі, що дає придатну сполуку як білу тверду речовину. Вихід 1,7 г.

^1H ЯМР: (DMSO) δ 1,46-1,57 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,71 (s, 1H).

Приклад 156

N-(2-[(2,3-Дифлуоробензил)тіо]-6-[(транс)-2-гідроксициклопентил]окси)піримідин-4-іл)азетидин-1-сульфонамід



Суміш азетидин-1-сульфонаміду (0,27 г), трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (50 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфенілу (XPHOS) (50 мг), цезій карбонату (0,43 г) та (транс)-2-{6-хлор-2-[(2,3-

дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}циклопентанолу (продукт стадії i), 0,50 г) в діоксані (20 мл) нагрівали зі зворотним холодильником в мікрохвильовому відкритому контейнері при 100°C , 300W з охолодженням протягом 1 години. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розподіляли між ДХМ (150 мл) та H_2O (150 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували під вакуумом та отриманий залишок очищали препаративною ВЕРХ, що дає сполуку заголовку як білу тверду речовину. Вихід 74 мг.

МС: XIAT(+ve) 473 [$\text{M}+\text{H}^+$]

^1H ЯМР: (DMSO) δ 1,61-1,84 (m, 4H), 2,02-2,18 (m, 2H), 2,26 (q, 2H), 4,01 (t, 4H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,98-5,03 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H).

Інтермедіат для цієї сполуки отримували наступним чином:

(i) (транс)-2-{6-Хлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідин-4-іл}циклопентанол
До розчину 4,6-дихлор-2-[(2,3-дифлуоробензил)тіо]піримідину (продукт прикладу 1, стадія ii), 2,3 г) та (транс)-циклопентан-1,2-діолу (1 г) в ТГФ (50 мл) повільно додавали NaH (0,30 г) та тоді реакцію перемішували протягом 18 годин при КТ. Потім реакційну суміш розподіляли між ДХМ (150 мл) та H_2O (100 мл). Органічні складові відокремлювали та водний шар реекстрагували ДХМ (2x150 мл). Органічні складові комбінували, сушили (MgSO_4) та концентрували у вакуумі та отримане чисте масло очищали хроматографією на колонці з силікагелем, EtOAc /ізо-гексан (2:8), що дає придатну сполуку як чисте безбарвне масло. Вихід 0,94 г.

МС: XIAT(+ve) 373/375 [$\text{M}+\text{H}^+$]