



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107927** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 213/76** (2006.01)  
**A61K 31/4418** (2006.01)  
**A61P 9/00**

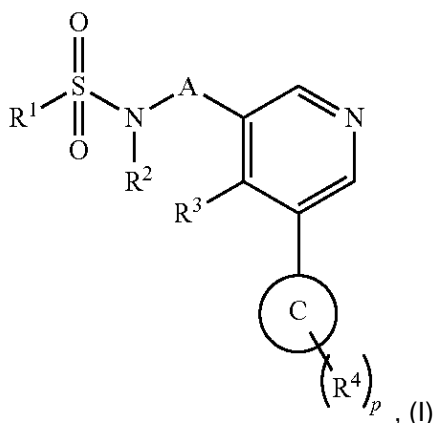
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 13434</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Шамуєн Сільве (FR/CH), Ху Ці-Йінг (CN/US), Папіллон Жульєн (FR/US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>12.05.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.03.2015</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/178,677, 61/318,413</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2009/055418 A1, 30.04.2009 WO 2007/129044 A1, 15.11.2007 WO 2008/150827 A1, 11.12.2008 WO 2009/147187 A1, 10.12.2009 WO 2009/156462 A2, 30.12.2009 MEYERS M.J., HU X.: "Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists" EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 17, no. 1, 2007, pages 17-23, XP002590430, the whole document</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>15.05.2009, 29.03.2010</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	<b>US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву:	<b>27.02.2012, Бюл.№ 4</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.03.2015, Бюл.№ 5</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2010/056572, 12.05.2010</b>		

**(54) АРИЛПІРИДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗИ****(57) Реферат:**

В заявці описані сполуки формули I:



спосіб одержання сполук, запропонованих в даному винаході, та їх застосування у терапії.

**UA 107927 C2**

В заявці також описані комбінація фармакологічно активних засобів та фармацевтична композиція.

Рівень техніки

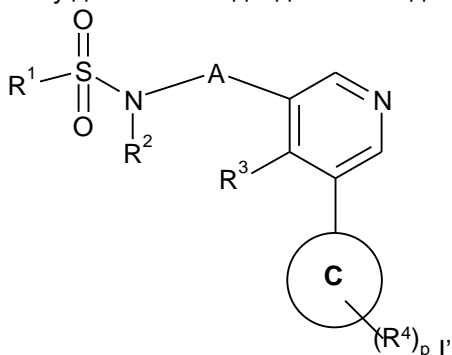
Мінералокортикоїдний гормон альдостерон продукується наднирковиками та діє на дистальні каналці та збиральні протоки нирок з метою посилення зворотного всмоктування іонів та води у нирках. Альдостерон приводить до збереження натрію, виведення калію, посилення утримання води та підвищення артеріального тиску.

Альдостерон приймає участь у патогенезі серцево-судинних захворювань, таких як гіпертензія та серцева недостатність. В клінічних дослідженнях лікування неселективним антагоністом мінералокортикоїдного рецептору (МКК) спіронолактоном або неселективним МКК еплереноном значно знижує захворюваність та смертність у пацієнтів, що страждають на серцеву недостатність або інфаркт міокарда, що вже приймають інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту або  $\beta$ -блокатор. Однак у пацієнтів-чоловіків, що приймали спіронолактон, спостерігались значні побічні ефекти, такі як гінекомастія та імпотенція, та у пацієнтів, що приймали будь-який із цих лікарських засобів спостерігалася гіперкаліємія.

Короткий виклад суті винаходу

Даний винахід відноситься до сполук, способів їх застосування та застосування, описаних в даному винаході. Приклади сполук, запропонованих в даному винаході, включають сполуки будь-якої з формул I' та I-VII та сполуки, зазначені у прикладах, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Тому даний винахід відноситься до сполуки формули I':



або її фармацевтично прийнятної солі, у якій

A позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$  або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}-$ ;

кільце C являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил;

$\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галогеналкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^2$  позначає H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гідрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; де арил та гетероарил необов'язково містять наступні замісники: гідроксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген, CN або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

$\text{R}^3$  позначає H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})$  або  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})_2$ ;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфамойл, сульфонамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{гетероцикліл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{гетероарил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{гетероарил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\text{гетероцикліл}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{гетероарил}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{гетероцикліл}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{гетероарил}$  та  $-\text{OC}(\text{O})-\text{гетероцикліл}$ ; де  $\text{R}^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ; або

2 сусідні групи  $\text{R}^4$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене фенільне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

$R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{5b}$  та  $R^{6b}$  незалежно позначають H,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $C_6$ - $C_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{5b}$  та  $R^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл;

кожен  $R^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу,  $C_6$ - $C_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, гетероарил, CN та галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл;

кожен  $R^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, CN та галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу; або

$R^2$  та  $R^3$ ;  $R^1$  та  $R^2$ ;  $R^1$  та  $R^5$ ;  $R^1$  та  $R^{5a}$ ;  $R^1$  та  $R^{5b}$ ;  $R^2$  та  $R^{5a}$ ;  $R^2$  та  $R^{5b}$ ;  $R^1$  та  $R^3$ ; або  $R^2$  та  $R^5$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 4- – 7-членний гетероцикліл; або  $R^3$  та  $R^5$ ;  $R^3$  та  $R^{5b}$ ; або  $R^3$  та  $R^{5a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати  $C_5$ - $C_7$ -циклоалкіл; та

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне ароматичне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів; та кожен гетероатом являє собою O, N або S; та

r дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5 за умови, що кільце C разом з 2 сусідніми групами  $R^4$  не утворює 2-індол; та

якщо кільце C являє собою піридин, тіазол, імідазол або піразол та 2 сусідні групи  $R^4$  разом з атомами, до яких вони приєднані, не утворюють феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, тоді A не позначає зв'язок; та

якщо кільце C разом з 2 сусідніми групами  $R^4$  утворює оксазоло[4,5-b]піридин, тоді A не позначає зв'язок; та сполука формули I' не являє собою 2-метил-N-(6-(5-(фенілсульфонамідо)піридин-3-іл)-1H-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід, 2-хлор-N-ізобутил-N-((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензол-сульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-диметилфенілсульфонамідо)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

У іншому варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до способу лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або 11-бета-гідроксилазою (CYP11B1), шляхом введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що у суб'єкта піддається лікуванню порушення або захворювання, опосередковане альдостеронсинтазою та/або CYP11B1.

У ще одному варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до способу лікування у суб'єкта гіпокаліємії, гіпертензії, хвороби Конна, ниркової недостатності, особливо хронічної ниркової недостатності, рестенозу, атеросклерозу, синдрому X, ожиріння, нефропатії, стану після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшеного утворення колагену, фіброзу та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, серцево-судинних захворювань, ниркової дисфункції, захворювання печінки, цереброваскулярних захворювань, захворювань судин, ретинопатії, невропатії, інсулінопатії, набряку, ендотеліальної дисфункції, барорецепторної дисфункції, мігрені, головних болів, серцевої недостатності, такої як застійна серцева недостатність, аритмії, діастолічної дисфункції, діастолічної дисфункції лівого шлуночку, діастолічної серцевої недостатності, порушеного діастолічного наповнення, систолічної дисфункції, ішемії, гіпертрофічної кардіоміопатії, раптової серцевої смерті, міокардіального та судинного фіброзу, порушення релаксації артерій, некротичних уражень міокарда, уражень судин, інфаркту міокарда, гіпертрофії лівого шлуночку, зменшеної фракції викиду, уражень серця, гіпертрофії стінки судини, потовщення ендотелію або фібриноїдного некрозу коронарних артерій, синдрому Кушинга, надлишкового вмісту кортизолу, ектопічного синдрому АКГ (адренкортикотропний гормон), зміни маси кори надниркових, первинної пігментованої вузлової адренкортикальної хвороби (ППВАБ), комплексу Карні (КПК), нервової анорексії, хронічного алкогольного отруєння, синдрому відміни нікотину або кокаїну, синдрому післятравматичного стресу, порушення пізнавальної здатності після удару, викликаного кортизолом надлишку мінералокортикоїдного гормону, що включає введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що суб'єкт піддається лікуванню.

У ще одному варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятну сіль у ефективній кількості, у яких зазначена ефективна кількість

ефективна для лікування захворювання, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1.

У ще одному варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до комбінацій, що включають фармацевтичні комбінації одного або більшої кількості терапевтично активних засобів будь-якої з формул I' та I-VII або їх фармацевтично прийнятної солі.

У іншому варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до способу інгібування у суб'єкта альдостеронсинтази та/або CYP11B1 у суб'єкта шляхом введення суб'єкту сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості, таким чином, що інгібується альдостеронсинтаза та/або CYP11B1.

Методикою, запропонованою в даному винаході для зменшення шкідливого впливу альдостерону, є пригнічення вироблення альдостерону шляхом інгібування альдостеронсинтази. Альдостеронсинтаза є ферментом, що відповідає за кінцеві стадії біосинтезу альдостерону з дезоксикортикостерону шляхом перетворення кортикостерону з утворенням 18-ОН-кортикостерону, який потім перетворюється в альдостерон.

У відповідності з цим даний винахід щонайменше частково відноситься до сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуку, та до способів їх застосування. Даний винахід також відноситься до нових сполук, які можна використовувати, наприклад, як модулятори та/або інгібітори альдостеронсинтази та/або CYP11B1.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна, наприклад, використовувати для лікування різних захворювань або розладів, опосередкованих альдостеронсинтазою, таких як гіпокаліємія, гіпертензія, хвороба Конна, ниркова недостатність, особливо хронічна ниркова недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром Х, ожиріння, нефропатія, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальна дисфункція, серцево-судинні захворювання, ниркова дисфункція, захворювання печінки, цереброваскулярні захворювання, захворювання сідин, ретинопатія, невропатія, інсулінопатія, набряк, ендотеліальна дисфункція, барорецепторна дисфункція, мігрень, головні болі, серцева недостатність, така як застійна серцева недостатність, аритмія, діастолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого шлуночку, діастолічна серцева недостатність, порушене діастолічне наповнення, систолічна дисфункція, ішемія, гіпертрофічна кардіоміопатія, раптова серцева смерть, міокардіальний та судинний фіброз, порушення релаксації артерій, некротичні ураження міокарда, ураження судин, інфаркт міокарда, гіпертрофія лівого шлуночку, зменшена фракція викиду, ураження серця, гіпертрофія стінки судини, потовщення ендотелію, фібриноїдний некроз коронарних артерій, синдром Кушинга, надлишковий вміст кортизолу, ектопічний синдром АКГГ, зміна маси кори надниркових, первинна пігментована вузловка адренокортикальна хвороба (ППВАБ), комплекс Карні (КПК), нервова анорексія, хронічне алкогольне отруєння, синдром відміни нікотину або кокаїну, синдром післятравматичного стресу, порушення пізнавальної здатності після удару та викликаний кортизолом надлишок мінералокортикоїдного гормону.

Детальний опис винаходу

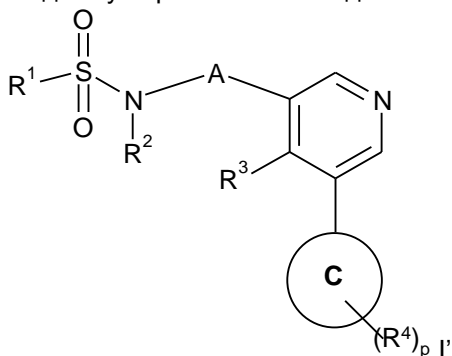
Сполуки, запропоновані у даному винаході

Приведені нижче в даному винаході посилання на сполуки формули I або I' у рівному ступені застосовні до сполук формул II-VII.

Приведені нижче в даному винаході посилання на варіанти здійснення у рівному ступені застосовні до сполук формули I або I' та до сполук формул II-VII у тому ступені, у якому використовуються варіанти здійснення.

Нижче описані різні варіанти здійснення даного винаходу. Слід розуміти, що характеристики, зазначені для кожного варіанту здійснення, можна об'єднати з іншими зазначеними характеристиками та отримати інші варіанти здійснення.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки формули I'



або її фармацевтично прийнятної солі, у якій

A позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$  або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}-$ ;

кільце C являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил;

5  $\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галогеналкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

10  $\text{R}^2$  позначає H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гідрокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл- $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; де арил та гетероарил необов'язково містять наступні замісники: гідроксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген, CN або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

$\text{R}^3$  позначає H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) або  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ;

15 кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл),  $\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфамойл, сульфонамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероцикліл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероцикліл,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероарил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероцикліл,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероарил та  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикліл; де  $\text{R}^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ; або

2 сусідні групи  $\text{R}^4$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене фенільне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

30  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  незалежно позначають H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

кожен  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероарил, CN та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл;

35 кожен  $\text{R}^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, CN та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу; або

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5b}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5b}$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^3$ ; або  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^5$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 4- – 7-членний гетероцикліл; або

40  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл; та

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне ароматичне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

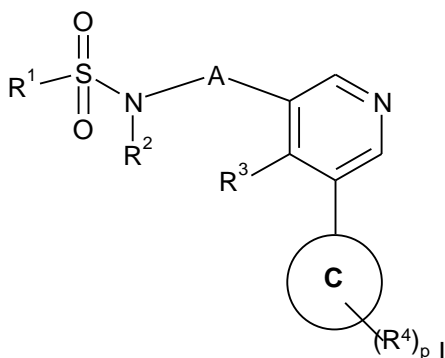
кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів; та кожен гетероатом являє собою O, N або S; та

45 р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5 за умови, що кільце C разом з 2 сусідніми групами  $\text{R}^4$  не утворює 2-індол; та

якщо кільце C являє собою піридин, тіазол, імідазол або піразол та 2 сусідні групи  $\text{R}^4$  разом з атомами, до яких вони приєднані, не утворюють феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, тоді A не позначає зв'язок; та

50 якщо кільце C разом з 2 сусідніми групами  $\text{R}^4$  утворює оксазоло[4,5-b]піридин, тоді A не позначає зв'язок; та сполука формули I' не являє собою 2-метил-N-(6-(5-(фенілсульфонамід)піридин-3-іл)-1H-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід, 2-хлор-N-ізобутил-N-((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензол-сульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-диметилфенілсульфонамід)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, у якій

A позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$  або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}-$ ;

кільце C являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил;

5  $\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галогеналкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероциклі, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^2$  позначає H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил;

10  $\text{R}^3$  позначає H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) або  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл),  $\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфоаміл,

15 сульфоамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероциклі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероциклі,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероциклі,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероарил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероциклі,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероарил та  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероциклі; де  $\text{R}^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ; або

20 2 сусідні групи  $\text{R}^4$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене фенільне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероциклі, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  незалежно позначають H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероциклі, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

30 кожен  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклі,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероарил, CN та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл;

кожен  $\text{R}^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, CN, та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу; або

35  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5b}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^5$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 4- – 7-членний гетероциклі; або

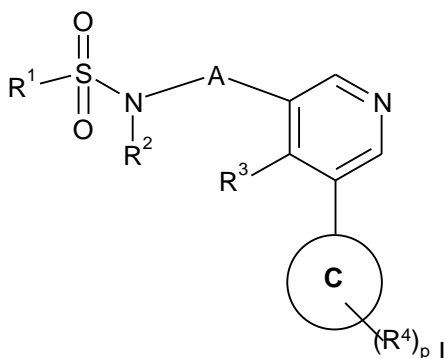
$\text{R}^3$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл; та

40 де кожен гетероарил являє собою моноциклічне ароматичне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероциклі являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів; та кожен гетероатом являє собою O, N або S; та

45 р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5 за умови, що кільце C разом з 2 сусідніми групами  $\text{R}^4$  не утворює 2-індол.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполуки формули I



або її фармацевтично прийнятної солі, у якій

А позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$  або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}-$ ;

кільце С являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил;

5  $\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галогеналкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^2$  позначає Н,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил;

10  $\text{R}^3$  позначає Н, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) або  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл),  $\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфамойл,

15 сульфонамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероцикліл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероцикліл,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероарил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероцикліл,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{OC}(\text{O})$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероарил та  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикліл; де  $\text{R}^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ; або

20 2 сусідні групи  $\text{R}^4$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене фенільне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  незалежно позначають Н,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

30 кожен  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероарил,  $\text{CN}$  та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл;

кожен  $\text{R}^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{CN}$  та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу; або

35  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5b}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^5$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 4- – 7-членний гетероцикліл; або

$\text{R}^3$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5b}$  або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл; та

40 де кожен гетероарил являє собою моноциклічне ароматичне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів; та кожен гетероатом являє собою О, N або S;

45 р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5 за умови, що кільце С разом з 2 сусідніми групами  $\text{R}^4$  не утворює 2-індол; та

якщо кільце С являє собою піридин, тіазол, імідазол або піразол та 2 сусідні групи  $\text{R}^4$  разом з атомами, до яких вони приєднані, не утворюють феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, то А не позначає зв'язок; та

50 якщо кільце С разом з 2 сусідніми групами  $\text{R}^4$  утворює оксазоло[4,5-*b*]піридин, тоді А не позначає зв'язок; та сполука формули I не являє собою 2-метил-N-(6-(5-

(фенілсульфонамідо)піридин-3-іл)-1Н-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід, 2-хлор-N-ізобутил-N-((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензол-сульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-диметилфенілсульфонамідо)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули I або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій

A позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$ ,  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$  або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}-$ ;

кільце С являє собою феніл;

$\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^2$  позначає H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил;

$\text{R}^3$  позначає H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})$  або  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})_2$ ;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})$ ,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл})_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфамойл, сульфонамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{арил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{гетероцикліл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{гетероарил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-гетероарил}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-гетероцикліл}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-гетероарил}$ ,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-гетероцикліл}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-C}_1\text{-C}_7\text{-алкіл}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-C}_6\text{-C}_{10}\text{-арил}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{-гетероарил}$  та  $-\text{OC}(\text{O})\text{-гетероцикліл}$ ; де  $\text{R}^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ; або

2 сусідні групи  $\text{R}^4$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати феніл або 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене фенільне або гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

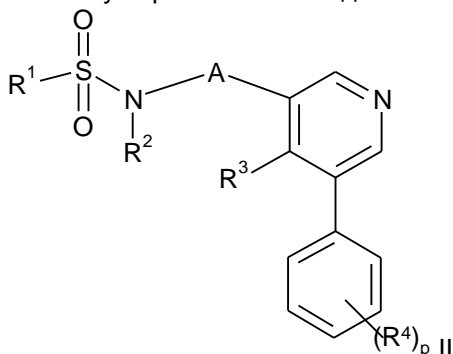
$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  незалежно позначають H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  та  $\text{R}^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

кожен  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероарил, CN та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл;

кожен  $\text{R}^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, CN та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та сполука формули I не являє собою 2-метил-N-(6-(5-(фенілсульфонамідо)піридин-3-іл)-1Н-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід, 2-хлор-N-ізобутил-N-((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензол-сульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-диметилфенілсульфонамідо)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

У іншому варіанті втілення деякі сполуки формули I включають сполуки формули II:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій

A позначає зв'язок,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}^5-$  або  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ;

$\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^2$  позначає H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

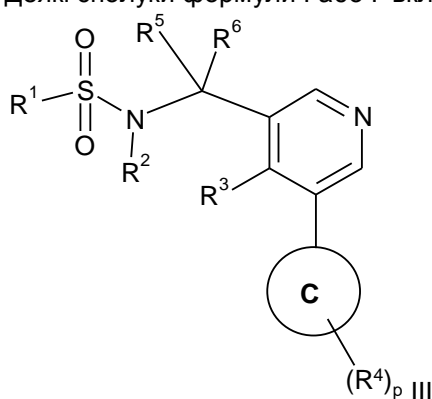
кожен  $R^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_7\text{-алкіл})$ ,  $N(C_1-C_7\text{-алкіл})_2$ ,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфоаміл, сульфонамідну групу,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $C_6$ - $C_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу, -SH, -S- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, -C(O)O-арил, -C(O)O-гетероцикліл, -C(O)O-гетероарил, -C(O)NR<sup>2</sup>- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, -C(O)NR<sup>2</sup>- $C_6$ - $C_{10}$ -арил, -C(O)NR<sup>2</sup>-гетероарил, -C(O)NR<sup>2</sup>-гетероцикліл, -NR<sup>2</sup>C(O)- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, NR<sup>2</sup>C(O)- $C_6$ - $C_{10}$ -арил, -NR<sup>2</sup>C(O)-гетероарил, -NR<sup>2</sup>C(O)-гетероцикліл, -OC(O)- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, -OC(O)- $C_6$ - $C_{10}$ -арил, -OC(O)-гетероарил та -OC(O)-гетероцикліл; де  $R^4$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $R^7$ ;

$R^5$  та  $R^6$  незалежно позначають  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл, гетероцикліл;

кожен  $R^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $C_1$ - $C_7$ -алкіл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу,  $C_6$ - $C_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $C_6$ - $C_{10}$ -арил, гетероарил, CN та галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл;

р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та сполука формули II не являє собою 2-хлор-N-ізобутил-N-((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензолсульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-диметилфенілсульфонамід)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули III:

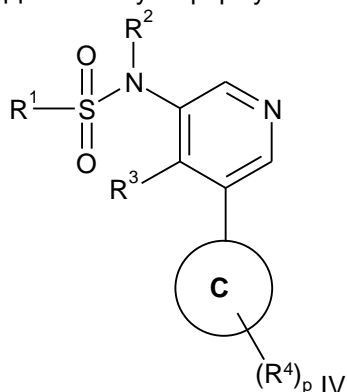


або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій кільце C,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та p приймають значення, приведені вище для формули I або формули I'.

В одному втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули III, у якій кільце C являє собою феніл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули III, у якій  $R^1$  позначає алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл тощо) та  $R^5$  позначає циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил тощо).

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули I або I', у якій A позначає  $CHR^5$ ,  $R^1$  позначає алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл тощо) та  $R^5$  позначає циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил тощо).

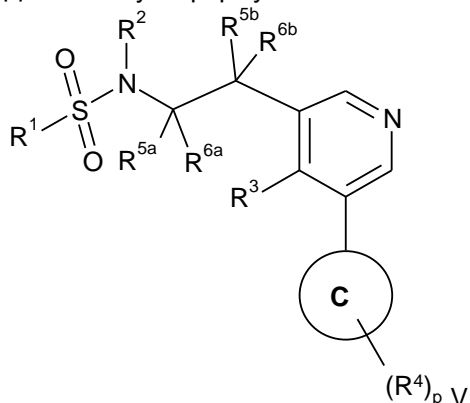
Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули IV:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій кільце C,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та p приймають значення, приведені вище для формули I або формули I'. В одному втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули IV, у якій кільце C являє собою феніл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули IV у якій  $R^1$  позначає необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арилалкіл, де необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $R^4$ . У ще одному втіленні цього варіанту здійснення

$R^1$  позначає необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений бензил, де необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $R^4$ . У ще одному втіленні цього варіанту здійснення  $R^2$  та  $R^3$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 4- – 7-членний гетероциклі. В необмежуючому прикладі  $R^2$  та  $R^3$  утворюють піперидин.

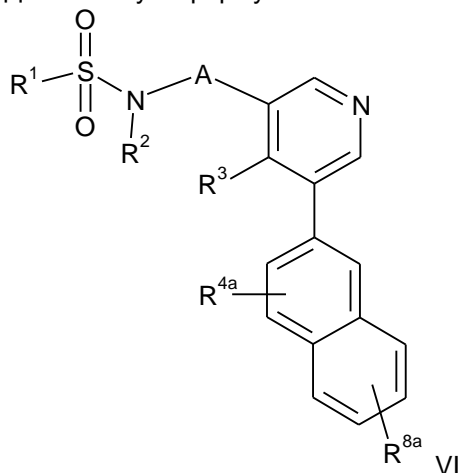
Деякі сполуки формули I включають сполуки формули V:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій кільце C,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6b}$  та p приймають значення, приведені вище для формули I або формули I'. В одному втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули V, у якій кільце C являє собою феніл.

В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули V, у якій  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$  та  $R^{6b}$  позначають H. В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук формули V, у якій  $R^{5a}$  та  $R^{5b}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $C_3$ - $C_7$ - циклоалкіл. В необмежуючому прикладі  $R^{5a}$  та  $R^{5b}$  утворюють циклопропіл. В іншому втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули V, у якій  $R^2$  та  $R^{5b}$  утворюють 5- або 6-членний гетероциклі. В типовому прикладі  $R^2$  та  $R^{5b}$  утворюють піперидин або піролідін.

Деякі сполуки формули I або I' включають сполуки формули VI:

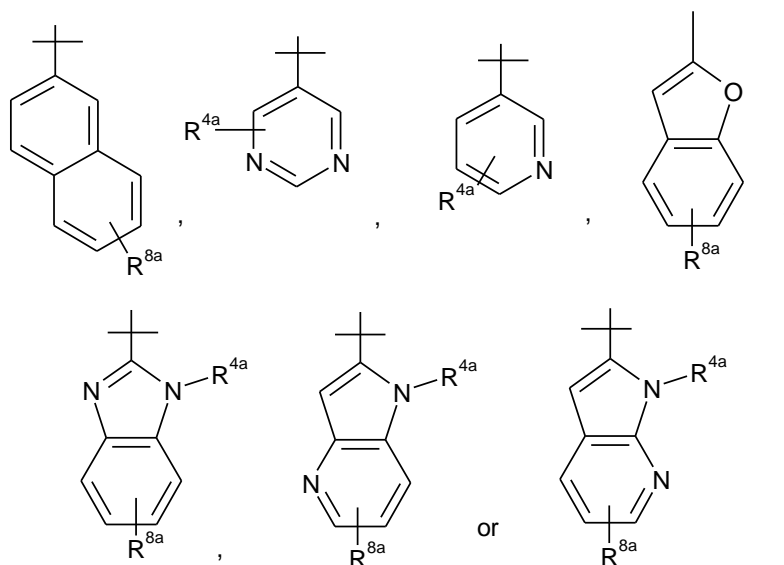


або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , A та p приймають значення, приведені вище для формули I або формули I', та  $R^{4a}$  позначає  $R^4$  або H, та  $R^{8a}$  позначає  $R^8$  або H. В одному втіленні цього варіанту здійснення  $R^8$  позначає галоген, CN, алкоксигрупу, незаміщений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формул I, I', III, IV або V, у якій кільце C являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил (наприклад, піридин, піримідин, піразин або піридазин), де необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $R^4$ .

У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук формули I, I', III, IV або V, у якій кільце C являє собою необов'язково заміщений 5-членний кільцевий гетероарил, необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $R^4$ . В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце C позначає ізоксазол, оксазол та піразол, кожен з яких необов'язково заміщений 1-5 групами  $R^4$ . У ще одному втіленні кільце C позначає 5-членний кільцевий гетероарил, необов'язково заміщений 1-5 групами  $R^4$ , та A позначає  $CH_2$ ,  $CHR^5$  або  $CR^5R^6$ .

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I та III-VI, у якій кільце С або кільце С разом з 2 групами  $R^4$  вибране з числа наступних:



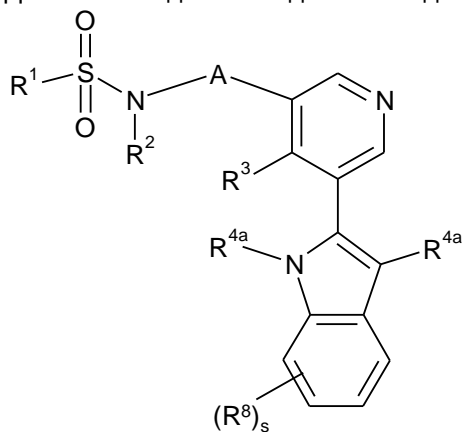
у якій  $R^{4a}$  позначає  $R^4$  або Н та  $R^{8a}$  позначає  $R^8$  або Н.

- 5 У ще одному варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до сполук будь-якої з формул I, I', II, III, IV та V або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій кільце С разом з 2 сусідніми групами  $R^4$  може утворювати бензофуран, бензотіазол, бензімідазол, бензоксазол, піролопіридин (наприклад, піроло[2,3-b]піридин, піроло[2,3-c]піридин, піроло[3,2-c]піридин та піроло[3,2-b]піридин), імідазопіридин (наприклад, імідазо[4,5b]піридин, імідазо[4,5-c]піридин, імідазо[1,2-a]піридин), індазол або піразолопіридин (наприклад, піразоло[1,5-a]піридин). В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце С разом з 2 сусідніми групами  $R^4$  може утворювати бензімідазол або азаіндол.
- 10

- У іншому варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до сполуки будь-якої з формул I, I', II, III, IV та V, або її фармацевтично прийнятної солі, у якій 2 сусідні групи  $R^4$  з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний кільцевий гетероарил, де зазначене гетероарильне кільце необов'язково заміщене 1-4 групами  $R^8$ . Одним втіленням цього варіанту здійснення є сполуки будь-якої з формул I, I', II, III, IV та V, або їх фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^8$  позначає галоген, CN,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу та незаміщений  $C_1$ - $C_4$ -алкіл. В типовому прикладі цього варіанту здійснення кільце С являє собою феніл та разом з двома групами  $R^4$  утворює необов'язково заміщений хінолін, бензофуран, бензотіофен, індол або бензотіазол, де необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $R^8$ . В іншому втіленні цього варіанту здійснення кільце С позначає 5-членний гетероарил та дві групи  $R^4$  утворюють необов'язково заміщене фенільне або піридинове кільце, та цей необов'язковий замісник вибраний з числа груп  $R^8$ .
- 20

- 25 Один варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I-V або будь-яких класів або підкласів, описаних вище, де кільце С являє собою феніл.

Даний винахід також відноситься до сполук формули VII:



VII

або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій

А позначає  $-\text{CHR}^5$ -,  $-\text{CR}^5\text{R}^6$ - або  $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{6a}-\text{CR}^{5b}\text{R}^{6b}$ -;

$\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галогеналкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

5  $\text{R}^2$  позначає Н,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, гетероарил, гетероцикліл або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил;

$\text{R}^3$  позначає Н, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) або  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ;

10  $\text{R}^{4a}$  позначає Н, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, ціаногрупу,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл),  $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфоаміл, сульфонамідну групу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероцикліл,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -гетероцикліл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероарил,  $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -гетероцикліл,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил,  $-\text{OC}(\text{O})$ -гетероарил,  $\text{OC}(\text{O})$ -гетероцикліл; у якій  $\text{R}^{4a}$  необов'язково заміщений 1-5 групами  $\text{R}^7$ ;

$\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або  $\text{R}^5$  та  $\text{R}^6$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

20  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{6a}$  та  $\text{R}^{6b}$  незалежно позначають  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, гетероцикліл, гетероарил або  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил; або будь-які 2 з  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$  разом з атомом (атомами), до яких вони приєднані, утворюють  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл;

кожен  $\text{R}^7$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арилоксигрупу, гетероцикліл,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -арил, гетероарил,  $\text{CN}$  та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл;

25 кожен  $\text{R}^8$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу,  $\text{CN}$  та галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -алкоксигрупу; або

$\text{R}^2$  та  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^{5b}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5a}$ ;  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^5$  з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати 4- – 7-членний гетероцикліл; або

30  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5b}$ ; або  $\text{R}^3$  та  $\text{R}^{5a}$  разом з атомами, до яких вони приєднані, можуть утворювати  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$ -циклоалкіл; та

де кожен гетероарил являє собою моноциклічне ароматичне кільце, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та

35 кожен гетероцикліл являє собою моноциклічний насичений або частково насичений, але неароматичний фрагмент, що містить 4-7 кільцевих атомів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів; та кожен гетероатом являє собою О, N або S;

с дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 та сполука формули VIII не являє собою {1-[5-(6-хлор-3-ціано-1-метил-1Н-індол-2-іл)-піридин-3-іл]-етил}-амід етансульфонової кислоти.

40 Інший варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або будь-яких класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл, галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (наприклад,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  тощо), необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений арилалкіл, де необов'язкові замісники вибрані з числа груп  $\text{R}^4$ . В одному втіленні цього варіанту здійснення  $\text{R}^1$  позначає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (наприклад, метил або етил).

45 Інший варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $\text{R}^2$  позначає водень,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл (наприклад, метил, етил) або  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкіл (наприклад, циклопропіл). В одному кращому втіленні цього варіанту здійснення  $\text{R}^2$  позначає водень.

50 Інший варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $\text{R}^3$  позначає водень.

Ще один варіант здійснення включає сполуку будь-якої з формул I' та I-VI або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, у якій кожен  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, ціаногрупу, амідну групу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфоаміл, сульфонамідну групу,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл та  $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл. В одному варіанті втілення  $\text{R}^4$  незалежно вибраний з групи, що включає галоген, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, ціаногрупу, амідну групу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, алкоксигрупу, галогеналкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл) $_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл,  $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл та  $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкіл. В іншому втіленні цього

варіанту здійснення кожен  $R^4$  незалежно вибраний з групи, що включає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу (наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу), CN, галоген (наприклад, хлор або фтор), галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл (наприклад,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$  тощо) або галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу (наприклад,  $OCF_3$ ).

5 Це один варіант здійснення включає сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $R^5$  позначає H або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл та бутил). В одному кращому втіленні цього варіанту здійснення  $R^5$  позначає метил або ізопропіл.

10 Інший варіант здійснення, що представляє інтерес, включає сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або будь-яких класів або підкласів, описаних в даному винаході; або їх фармацевтично прийнятну сіль, у якій  $R^5$  позначає  $C_3$ - $C_6$ - циклоалкіл (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил).

15 У ще одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I, I', II, VI та VII, у яких A позначає  $CH_2$ ,  $CHR^5$  або  $CR^5R^6$ . В іншому втіленні цього варіанту здійснення A позначає  $CHR^5$ . У ще одному втіленні цього варіанту здійснення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I, I', II, VI та VII, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій A позначає  $-CH(R^5)-$  та хіральний центр  $-CHR^5-$  має стереохімічну конфігурацію (S). У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I, I', II та V, або їх фармацевтично прийнятної солі, у яких A позначає  $-CHR^5-$  та хіральний центр  $-CHR^5-$  має стереохімічну конфігурацію  $-CHR^5-$  (R).

20 У іншому варіанті втілення деякі сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть бути більш селективними по відношенню до альдостеронсинтази (CYP11B2), ніж по відношенню до 11-бета-гідроксилази (CYP11B1).

25 В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до сполук будь-якої з формул I, I', II та VI, або інших класів або підкласів, описаних вище, або їх фармацевтично прийнятної солі, у якій  $R^1$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $R^2$  позначає H,  $R^3$  позначає H, A позначає  $CHR^5$ ,  $R^5$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл, р дорівнює 1 або 2; та кожен  $R^4$  позначає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл (наприклад,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$  тощо),  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу (наприклад, метоксигрупу, етоксигрупу), CN, галоген або галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу (наприклад,  $OCF_3$ ).

30 У іншому варіанті втілення групи  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^8$ , A, та р є такими, як групи  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^8$ , A, та р відповідно, визначені в прикладах 1-87 введеному нижче розділі Приклади.

35 У іншому варіанті втілення окремими сполуками, запропонованими в даному винаході, є перераховані в прикладах 1-87 введеному нижче розділі Приклади, або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Визначення:

Для пояснення даного опису використовуються зазначені нижче визначення, якщо не зазначене інше, і, коли це є підходящим, терміни, що використовуються в однині, включають множину, та навпаки.

40 При використанні в даному винаході термін "алкіл" означає повністю насичений розгалужений або нерозгалужений (або той, що має лінійний ланцюг, або лінійний) вуглеводневий фрагмент, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю. Краще, якщо алкіл містить від 1 до 7 атомів вуглецю та краще від 1 до 4 атомів вуглецю. Типові приклади алкілу включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил. Термін " $C_1$ - $C_7$ -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю.

45 При використанні в даному винаході термін "галогеналкіл" означає алкіл, визначений в даному винаході, заміщений однією або більшою кількістю галогенідних груп, визначених в даному винаході. Краще, якщо галогеналкіл може являти собою моногалогеналкіл, дигалогеналкіл або полігалогеналкіл, включаючи пергалогеналкіл. Моногалогеналкіл може містити в алкільній групі один атом йоду, бром, хлору або фтору. Дигалогеналкільні та полігалогеналкільні групи можуть містити в алкільній групі два або більшу кількість однакових атомів галогенів або являти собою комбінацію різних галогенідних груп з алкілом. Краще, якщо полігалогеналкіл містить до 12 або 10, або 8, або 6, або 4, або 3, або 2 галогенідні групи.

50 Типовими прикладами галогеналкілів є фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторетил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Пергалогеналкіл означає алкіл, у якому всі атоми водню замінені на атоми галогенів. Термін "галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкіл" означає вуглеводень, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю та заміщений одним або 60 більшою кількістю галогенідних груп.

При використанні в даному винаході термін "алкоксигрупа" означає алкіл-О-, де алкіл визначений вище в даному винаході. Типові приклади алкоксигруп включають, але не обмежуються тільки ними, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, 2-пропоксигрупу, бутоксигрупу, трет-бутоксигрупу, пентилоксигрупу, гексилоксигрупу, циклопропілоксигрупу, циклогексилоксигрупу тощо. Краще, якщо алкоксигрупи містять приблизно 1-7, більш краще приблизно 1-4 атомів вуглецю. Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупа" означає C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл-О-, де C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл визначений вище.

Термін алкоксиалкіл означає алкільну групу, визначену вище, де алкільна група заміщена алкоксигрупою.

Термін "алкеніл" означає розгалужений або нерозгалужений вуглеводень, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкеніл" означає вуглеводень, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю та що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Типовими прикладами алкенілу є вініл, проп-1-еніл, аліл, бутеніл, ізопропініл або ізобутеніл.

Термін "алкенілоксигрупа" означає алкеніл-О-, де алкеніл має зазначене вище визначення.

Термін "алкініл" означає розгалужений або нерозгалужений вуглеводень, що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкініл" означає вуглеводень, що містить від 2 до 7 атомів вуглецю та що містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Типовими прикладами алкінілу є етиніл, проп-1-ініл (пропаргіл), бутиніл, ізопропініл або ізобутиніл.

При використанні в даному винаході термін "циклоалкіл" означає насичені або частково ненасичені, але неароматичні моноциклічні, біциклічні або трициклічні вуглеводневі групи, що містять 3-12 атомів вуглецю, переважно 3-8 або 3-7 атомів вуглецю. У біциклічних або трициклічних циклоалкільних системах всі кільця є неароматичними. Типові моноциклічні вуглеводневі групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил та циклогексеніл. Типові біциклічні вуглеводневі групи включають борніл, декагідронафтил, біцикло[2,1,1]гексил, біцикло[2,2,1]гептил, біцикло[2,2,1]гептеніл, біцикло[2,2,2]октил. Типові трициклічні вуглеводневі групи включають адамантил. Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл" означає циклічні вуглеводневі групи, що містять від 3 до 7 атомів вуглецю.

Термін "циклоалкілалкіл" означає алкіл, визначений вище, заміщений циклоалкілом, визначеним вище.

Термін "арил" означає моноциклічні або біциклічні ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті 6-10 атомів вуглецю. Термін "арил" також означає групу, у якій ароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю циклоалкільних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на ароматичному кільці або на сконденсованому циклоалкілі. Типовими прикладами арилу є феніл, нафтил, гексагідроінділ, інданіл або тетрагідронафтил. Термін "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил" означає ароматичні вуглеводневі групи, що містять в кільцевому фрагменті від 6 до 10 атомів вуглецю.

Термін "арилалкіл" означає алкіл, заміщений арилом. Типовими прикладами арилалкілу є бензил або феніл-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Термін "гетероарил" означає ароматичний моноциклічний або біциклічний гетероарил, що містить 5-10 кільцевих елементів, вибраних з числа атомів вуглецю та від 1 до 5 гетероатомів, та кожен гетероатом незалежно вибраний з групи, що включає О, N або S, де S та N можуть бути окислені в різні окислені стани. В біциклічній гетероарильній системі система є повністю ароматичною (тобто всі кільця є ароматичними).

Типові моноциклічні гетероарильні групи включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тiazоліл, іzотіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, іzотіазол-3-іл, іzотіазол-4-іл, іzотіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, 1,2,4-тріазол-3-іл, 1,2,4-тріазол-5-іл, 1,2,3-тріазол-4-іл, 1,2,3-тріазол-5-іл, тетразоліл, пірид-2-іл, пірид-3-іл або піридил-4-іл, піридазин-3-іл, піридазин-4-іл, піразин-3-іл, 2-піразин-2-іл, піразин-4-іл, піразин-5-іл, 2-, 4- або 5-піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піримідин-5-іл. Термін "гетероарил" також означає групу, у якій гетероароматичне кільце сконденсоване з одним або більшою кількістю арильних, циклоаліфатичних або гетероциклічних кілець, де радикал або положення приєднання знаходиться на гетероароматичному кільці або на сконденсованому арилі, циклоаліфатичному або гетероциклічному кільцях. Типовими прикладами біциклічного гетероарилу є індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолізініл, пуриніл, хінолізініл, хінолініл, ізохінолініл, циннолініл, фталазініл, нафтиридиніл, хіназолініл, хіноксалініл, фенантридиніл, фенантролініл, феназініл, фенотіазініл, феноксазініл, бензізохінолініл, тієно[2,3-b]фураніл, фуро[3,2-b]піраніл, 5H-піридо[2,3-d]-о-оксазініл, 1H-

піразоло[4,3-d]-оксазоліл, 4H-імідазо[4,5-d]тіазоліл, піразино[2,3-d]піридазиніл, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-b][1,2,4]триазиніл, 7-бензо[b]тієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксапініл, бензоксазиніл, 1H-піроло[1,2-b][2]бензазапініл, бензофурил, бензотіофеніл, бензотриазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[4,5-b]піридиніл, імідазо[4,5-c]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[4,3-c]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[3,4-d]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, імідазо[1,2-a]піридиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-c]піримідиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл, піридо[3,4-d]піримідиніл, піридо[2,3-d]піримідиніл, піридо[2,3-b]піразиніл, піридо[3,4-b]піразиніл, піримідо[5,4-d]піримідиніл, піразино[2,3-b]піразиніл або піримідо[4,5-d]піримідиніл.

Термін "гетероарилалкіл" означає алкіл, заміщений гетероарилом.

При використанні в даному винаході термін "гетероцикліл" або "гетероцикло" означає насичене або ненасичене неароматичне (частково ненасичене) кільце або кільцеву систему, наприклад, яка являє собою 4-, 5-, 6-, або 7-членну моноциклічну, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, або 12-членну біциклічну або 10-, 11-, 12-, 13-, 14- або 15-членну трициклічну кільцеву систему та містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S та N, де N та S також необов'язково можуть бути окиснені в різні окиснені стани. Для біциклічної та трициклічної гетероциклільної кільцевої системи неароматична кільцева система визначається, як така, що являє собою не повністю або частково ненасичену кільцеву систему. Тому біциклічні та трициклічні гетероциклільні кільцеві системи включають гетероциклільні кільцеві системи, у яких одне із конденсованих кілець є ароматичним, а інше (інші) є неароматичним(и). В одному варіанті втілення гетероциклільний фрагмент являє собою насичене моноциклічне кільце, що містить 5-7 кільцевих атомів та що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з групи, що включає O, S або N. Гетероциклічна група може бути приєднана до гетероатому або атому вуглецю. Гетероцикліл може включати конденсовані або місткові кільця, а також спіроциклічні кільця. Приклади гетероциклів включають дигідрофураніл, діоксоланіл, діоксаніл, дитіаніл, піперазиніл, піролідін, дигідропіраніл, оксатіоланіл, дитіолан, оксатіаніл, тіоморфолінову групу, оксираніл, азиридиніл, оксетаніл, оксепаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолінову групу, піперазиніл, азепініл, оксапініл, оксаазепаніл, оксатіаніл, тієпаніл, азепаніл, діоксепаніл та діазепаніл.

Термін "гетероцикліалкіл" означає алкіл, заміщений гетероциклілом. Термін включає заміщений гетероцикліалкільний фрагмент.

Терміни "алкоксиалкіл," включає алкільні групи, описані вище, де алкільна група заміщена алкоксигрупою, визначеною вище. Термін включає заміщений алкоксиалкільний фрагмент.

Термін "гідроксиалкіл" означає алкільні групи, описані вище, де алкільна група заміщена гідроксигрупою. Термін включає заміщений гідроксиалкільний фрагмент.

Термін "сульфоніл" включає  $R-SO_2-$ , де R позначає водень, алкіл, арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, алкоксигрупу, арилоксигрупу, циклоалкіл або гетероцикліл.

Термін "сульфонамідна група" включає алкіл- $S(O)_2-NH-$ , арил- $S(O)_2-NH-$ , арилалкіл- $S(O)_2-NH-$ , гетероарил- $S(O)_2-NH-$ , гетероарилалкіл- $S(O)_2-NH-$ , алкіл- $S(O)_2-N$ (алкіл)-, арил- $S(O)_2-N$ (алкіл)-, арилалкіл- $S(O)_2-N$ (алкіл)-, гетероарил- $S(O)_2-N$ (алкіл)-, гетероарилалкіл- $S(O)_2-N$ (алкіл)-. Термін включає заміщені карбамоїльні фрагменти.

Термін "сульфамойл" включає  $H_2NS(O)_2-$ , алкіл- $NHS(O)_2-$ , (алкіл) $_2NS(O)_2-$ , арил- $NHS(O)_2-$ , алкіл(арил)- $NS(O)_2-$ , (арил) $_2NS(O)_2-$ , гетероарил- $NHS(O)_2-$ , (арилалкіл)- $NHS(O)_2-$ , (гетероарилалкіл)- $NHS(O)_2-$ . Термін включає заміщені сульфамойльні фрагменти.

Термін "арилоксигрупа" включає  $--O-$ арил, де арил визначений в даному винаході. Термін включає заміщені арилоксильні фрагменти.

Термін "арилоксиалкіл" означає алкільну групу, описану вище, де алкільна група заміщена арилоксигрупою.  $C_6-C_{10}$ -арилокси- $C_1-C_7$ -алкіл означає  $C_1-C_7$ -алкільну групу, заміщену  $--O-C_6-C_{10}$ -арилом. Термін включає заміщений арилоксиалкіл.

Термін "гетероарилоксигрупа" включає  $--O-$ гетероарильний фрагмент, де гетероарил визначений в даному винаході. Термін включає заміщені гетероарилоксильні фрагменти.

Термін гетероциклілоксигрупа включає  $--O-$ гетероцикліл, де гетероцикліл визначений в даному винаході. Термін включає заміщені гетероциклілоксильні фрагменти.

Термін "амін" або "аміногрупа" включає сполуки, у яких атом азоту ковалентно зв'язаний щонайменше з одним атомом вуглецю або гетероатомом. Термін "амін" або "аміногрупа" також включає  $-NH_2$  та також включає заміщені фрагменти. Термін включає "алкіламіногрупу", яка містить інші групи, та сполуки, у яких атом азоту зв'язаний щонайменше з однією додатковою алкільною групою. Термін також включає "діалкіламіногрупи", у яких атом азоту зв'язаний

щонайменше з двома додатковими незалежно вибраними алкільними групами. Термін також включає "ариламіногрупи" та "діариламіногрупи", у яких атом азоту зв'язаний щонайменше з однією або двома незалежно вибраними арильними групами відповідно.

5 Термін "складний ефір" включає сполуки та фрагменти, які містять атом вуглецю або гетероатом, зв'язаний з атомом кисню, який зв'язаний з атомом вуглецю карбонільної групи. Термін "складний ефір" включає алкоксикарбоксигрупи, такі як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, пентоксикарбоніл та т. п. Алкільні, алкенільні або алкінільні групи є такими, як визначено вище.

Термін "гідроксигрупа" або "гідроксил" включає групи  $-\text{OH}$ .

10 Термін "галоген" включає фтор, бром, хлор, йод тощо. Термін "пергалогенований" звичайно означає фрагмент, у якому всі атоми водню замінені атомами галогенів.

Терміни "поліцикліл" або "поліциклічний радикал" означає два або більшу кількість циклічних кілець (наприклад, циклоалкіли, циклоалкеніли, циклоалкініли, арили та/або гетероцикліли), у яких два або більша кількість атомів вуглецю є загальними для двох сусідніх кілець, наприклад, 15 кілець є "конденсованими кільцями." Кільця, які з'єднані за допомогою несусідніх атомів, називають "містковими" кільцями.

Термін "гетероатом" включає атоми будь-якого елементу крім вуглецю або водню. Кращими гетероатомами є азот, кисень та сірка.

20 Слід відмітити, що структура деяких зі сполук, запропонованих в даному винаході, включає асиметричні атоми вуглецю. У відповідності з цим слід розуміти, що всі ізомери, утворення яких обумовлено такою асиметрією (наприклад, всі енантіомери, стереоізомери, обертальні ізомери, таутомери, діастереоізомери та рацемати), входять у обсяг даного винаходу. Такі ізомери можна отримати в основному в чистому вигляді за допомогою класичних методик розділення та стереохімічно контрольованим синтезом. Крім того, структури та інші сполуки та фрагменти, 25 розглянуті в даній заявці, також включають всі їх таутомери.

При використанні в даному винаході термін "ізомери" означає різні сполуки, які мають одну і ту ж молекулярну формулу, але відрізняються розташуванням та конфігурацією атомів. Крім того, при використанні в даному винаході термін "оптичний ізомер" або "стереоізомер" означає 30 будь-яку з різних стереоізомерних конфігурацій, які можуть існувати для даної сполуки, запропонованої в даному винаході, та включає геометричні ізомери. Слід розуміти, що замісник може бути приєднаний до атому вуглецю, що є хіральним центром. Тому даний винахід включає енантіомери, діастереоізомери та рацемати сполуки. "Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними зображеннями, що не накладаються одне на інше. Суміш двох енантіомерів складу 1:1 називається "рацемічною" сумішшю. Цей термін використовується 35 для позначення рацемічної суміші, якщо це є підходящим. "Діастереоізомери" є стереоізомерами, які містять не менше двох асиметричних атомів, але які не є дзеркальними зображеннями один іншого. Абсолютну стереохімічну конфігурацію описують за допомогою R-S системи Кана-Інгольда-Прелога. Якщо сполука є чистим енантіомером, тоді стереохімічну конфігурацію кожного хірального атому вуглецю можна описати, як R або S. Розділені сполуки, 40 абсолютна конфігурація яких не встановлена, можна описати за допомогою символів (+) або (-) в залежності від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла при довжині хвилі лінії D натрію (право- та лівообертальні). Деякі сполуки, описані в даному винаході, містять один або більшу кількість асиметричних центрів та тому можуть утворювати енантіомери, діастереоізомери та інші стереоізомерні форми, абсолютну стереохімічну конфігурацію яких можна позначити, як (R)- або (S)-. В обсяг даного винаходу входять всі такі 45 можливі ізомери, включаючи рацемічні суміші, оптично чисті форми та суміші проміжного складу. Оптично активні (R)- та (S)-ізомери можна одержати за допомогою хіральних синтонів або хіральних реагентів або виділити за звичайними методиками. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, тоді замісники можуть бути в E або Z конфігурації. Якщо сполука являє собою 50 дизаміщений циклоалкіл, тоді замісники циклоалкілу можуть знаходитися в цис- або транс-конфігурації. Також передбачається, що в обсяг даного винаходу входять всі таутомерні форми.

Будь-який асиметричний атом (наприклад, вуглецю і т. п.) сполуки (сполук), запропонованої(их) в даному винаході, може знаходитися в рацемічній або енантіомерно збагаченій формі, наприклад, у (R)-, (S)- або (R, S)-конфігурації. В деяких варіантах здійснення 55 кожен асиметричний атом характеризується енантіомерним надлишком в (R)- або (S)-конфігурації, що становить не менше 50 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 60 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 70 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 80 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 90 %, енантіомерним надлишком, що становить не менше 95 %, або енантіомерним надлишком, що

становить не менше 99 %. Замісники атомів, що утворюють кратний зв'язок, якщо це можливо, можуть знаходитися в цис- (Z)- або транс (E)-формі.

Тому при використанні в даному винаході сполука, запропонована в даному винаході, може бути у формі одного з можливих ізомерів, поворотних ізомерів, атропоізомерів, таутомерів або їх сумішей, наприклад, у вигляді в основному чистих геометричних (цис- або транс-) ізомерів, діастереоізомерів, оптичних ізомерів (антиподів), рацематів або їх сумішей.

З використанням різниць фізико-хімічних характеристик компонентів всі отримані суміші ізомерів можна розділити на чисті або в основному чисті геометричні або оптичні ізомери, діастереоізомери, рацемати, наприклад, за допомогою хроматографії та/або фракційної кристалізації.

Всі отримані рацемати кінцевих продуктів або проміжних продуктів можна розділити на оптичні антиподи за відомими методиками, наприклад, шляхом розділення солей їх діастереоізомерів, отриманих з оптично активною кислотою або основою, з наступним виділенням оптично активної кислоти або основи. Зокрема, у такий спосіб можна використати основний фрагмент, щоб розділити сполуки, запропоновані в даному винаході, на оптичні антиподи, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації солі, утвореної з оптично активною кислотою, наприклад, винною кислотою, дибензоїлвинною кислотою, діацетилвинною кислотою, ди-О, О'-п-толуїлвинною кислотою, мигдальною кислотою, яблучною кислотою або камфор-10-сульфоною кислотою. Рацемічні продукти також можна розділити за допомогою хіральної хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням хірального сорбенту.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які зберігають біологічну ефективність та властивості сполук, запропонованих в даному винаході, та які звичайно не є небажаними в біологічному або іншому відношенні. У багатьох випадках сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть утворювати солі з кислотою та/або основою внаслідок наявності аміногруп та/або карбоксигруп або аналогічних їм груп.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання з кислотами можна утворювати з неорганічними кислотами та з органічними кислотами, наприклад, ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромід/гідробромід, бікарбонат/карбонат, бісульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гідрохлорид, хлортеофілонат, цитрат, етандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гіпурат, гідройодид/йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, назилат, нікотинат, нітрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмітат, памоат, фосфат/гідрофосфат/дигідрофосфат, полігалактуронат, пропіонат, стеарат, сукцинат, сульфосаліцилат, тартрат, тозилат та трифторацетат.

Неорганічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту тощо.

Органічні кислоти, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, щавлеву кислоту, малеїнову кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, толуолсульфонову кислоту, сульфосаліцилову кислоту тощо. Фармацевтично прийнятні солі приєднання з основою можна утворювати з неорганічними та органічними основами.

Неорганічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, солі амонію та металів груп I-XII Періодичної системи. В деяких варіантах здійснення солями є солі натрію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку та міді; особливо кращими є солі амонію, калію, кальцію та магнію.

Органічні основи, з яких можна утворювати солі, включають, наприклад, первинні, вторинні та третинні аміни, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни, основні іонообмінні смоли та т. п. деякі органічні аміни включають ізопропіламін, бензатин, холін, діетаноламін, діетиламін, лізин, меглумін, піперазин та трометамін.

Фармацевтично прийнятні солі, запропоновані в даному винаході, можна синтезувати з вихідної сполуки, основного або кислотного фрагменту за звичайними хімічними методиками. Звичайно такі солі можна отримати за реакцією вільних кислотних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної основи (такої як гідроксид, карбонат, бікарбонат та т. п. Na, Ca, Mg або K) або за реакцією вільних основних форм цих сполук із стехіометричною кількістю відповідної кислоти. Такі реакції звичайно проводять у воді або у органічному розчиннику або в їх суміші. Звичайно, якщо це можливо, кращими є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Переліки додаткових підходящих солей

приведені, наприклад, у публікаціях "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); та "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Будь-яка формула, приведена в даному винаході, також характеризує немічені форми, а також ізотопно-мічені форми сполук. Наприклад, будь-який атом водню, представлений, як "H" у будь-якій з формул в даному винаході, означає всі ізотопні форми водню (наприклад,  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  або  $\text{D}$ ,  $^3\text{H}$ ); будь-який атом вуглецю, представлений, як "C" у будь-якій з формул в даному винаході означає всі ізотопні форми вуглецю (наприклад,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ); будь-який атом азоту, представлений, як "N", означає всі ізотопні форми азоту (наприклад,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ). Інші приклади ізотопів, які входять у обсяг даного винаходу, включають ізотопи кисню, сірки, фосфору, фтору, йоду та хлору, такі як  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ . В обсяг даного винаходу входять різні ізотопно-мічені сполуки, запропоновані у даному винаході, наприклад, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , та  $^{14}\text{C}$ . В одному варіанті втілення всі атоми в формулах в даному винаході мають природний ізотопний склад. У іншому варіанті втілення один або більша кількість атомів водню можуть бути збагачені за допомогою  $^2\text{H}$ ; або/та один або більша кількість атомів вуглецю можуть бути збагачені за допомогою  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  або  $^{14}\text{C}$ ; або/та один або більша кількість атомів азоту можуть бути збагачені за допомогою  $^{14}\text{N}$ . Такі ізотопно-мічені сполуки застосовні для вивчення метаболізму (що містять  $^{14}\text{C}$ ), дослідження кінетики реакцій (що містять, наприклад,  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), в методологіях детектування та візуалізації, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи дослідження розподілу лікарського засобу або субстрату в тканинах або променевої терапії пацієнтів. Зокрема, сполука, що містить  $^{18}\text{F}$  або мічена ним, може бути особливо кращою для досліджень за допомогою ПЕТ або ОФЕКТ. Ізотопно-мічені сполуки, запропоновані у даному винаході, та їх проліки звичайно можна отримати за методиками, розкритими в схемах або в прикладах та синтезах, описаних нижче, шляхом заміни реагенту, що не містить ізотопу, на легко доступний ізотопно-мічений реагент.

Крім того, збагачення більш важкими ізотопами, переважно дейтерієм (тобто  $^2\text{H}$  або  $\text{D}$ ), може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення *in vivo* або можливістю використання менших доз, або покращенням терапевтичного індексу. Слід розуміти, що в цьому контексті дейтерій розглядається як замісник в сполуці будь-якої з формул I' та I-VII. Концентрацію такого більш важкого ізотопу, зокрема, дейтерію, можна визначити за допомогою коефіцієнта ізотопного збагачення. Термін "коефіцієнт ізотопного збагачення" при використанні в даному винаході означає співвідношення вмісту ізотопу до вмісту конкретного ізотопу у природі. Якщо замісник в сполуці, запропонованій в даному винаході, означає дейтерій, тоді така сполука характеризується коефіцієнтом ізотопного збагачення для кожного позначеного атому дейтерію, що дорівнює не менше 3500 (вміст дейтерію для кожного позначеного атому дейтерію дорівнює 52,5 %), не менше 4000 (вміст дейтерію дорівнює 60 %), не менше 4500 (вміст дейтерію дорівнює 67,5 %), не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75 %), не менше 5500 (вміст дейтерію дорівнює 82,5 %), не менше 6000 (вміст дейтерію дорівнює 90 %), не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95 %), не менше 6466,7 (вміст дейтерію дорівнює 97 %), не менше 6600 (вміст дейтерію дорівнює 99 %) або не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5 %).

Ізотопно-збагачені сполуки будь-якої з формул I' та I-VII звичайно можна одержати за стандартними методиками, відомими спеціалістам в даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в прикладених прикладах та синтезах, шляхом використання відповідного ізотопно-збагаченого реагенту замість використовуваного раніше ізотопно-незбагаченого реагенту.

Фармацевтично прийнятні сольвати в контексті даного винаходу включають такі, у яких розчинник, використаний при кристалізації, може бути ізотопно-заміщеним, наприклад,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -ацетон,  $\text{d}_6$ -ДМСО.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, тобто сполуки формули I або I', які містять групи, здатні виступати як донори та/або акцептори водневих зв'язків, можуть утворювати сумісні кристали з підходящими речовинами, що утворюють сумісні кристали. Ці сумісні кристали можна отримати із сполук формули I або I' за відомими методиками сумісної кристалізації. Такі методики включають подрібнення, нагрівання, сумісну возгонку, сумісне плавлення або взаємодію у розчині сполуки формули I з речовинами, що утворюють сумісні кристали, при умовах кристалізації з виділенням утворених таким чином сумісних кристалів. Підходящі речовини, що утворюють сумісні кристали, включають описані у WO 2004/078163. Отже, даний винахід також відноситься до сумісних кристалів, що включають сполуку формули I або I'.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який та всі розчинники, диспергуючі середовища, покриття, поверхнево-активні речовини, антиоксиданти, консерванти (наприклад, бактерицидні агенти, фунгіцидні агенти), ізотонічні агенти, агенти, що затримують всмоктування, солі, консерванти, лікарські засоби, стабілізатори лікарських засобів, зв'язуючі, інертні наповнювачі, розпушувачі, змащуючі речовини, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники, аналогічні матеріали та їх комбінації, як це повинно бути відомо спеціалісту із загальною підготовкою у даній галузі техніки (див., наприклад, публікацію Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, яка включена в даний винахід як посилання). За виключенням випадків, коли звичайний носій несумісний з активним інгредієнтом, передбачають його використання в терапевтичних або фармацевтичних композиціях.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки, запропонованої в даному винаході, означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка приводить до біологічної або медичної реакції суб'єкта, наприклад, зменшення або інгібування активності ферменту або білку, або полегшує симптоми, уповільнює або затримує прогресування захворювання, або попереджає захворювання тощо. В одному необмежувачому варіанті втілення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні суб'єкту ефективна (1) щонайменше для часткового ослаблення, пригнічення, попередження та/або полегшення протікання патологічного стану або порушення, або захворювання (i) опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, або (ii) зв'язаного з активністю альдостеронсинтази та/або CYP11B1, або (iii) що характеризується аномальною активністю альдостеронсинтази та/або CYP11B1; або (2) для зменшення або інгібування активності альдостеронсинтази та/або CYP11B1; або (3) для зменшення або інгібування експресії альдостеронсинтази та/або CYP11B1. В іншому необмежувачому варіанті втілення термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, яка при введенні в клітину або тканину або у неклітинний біологічний матеріал або середовище ефективна щонайменше для часткового зменшення або інгібування активності альдостеронсинтази та/або CYP11B1; або щонайменше для часткового зменшення або інгібування експресії альдостеронсинтази та/або CYP11B1.

При використанні в даному винаході термін "суб'єкт" означає тварину. Краще, якщо твариною є ссавець. Суб'єкт також означає наприклад, приматів (наприклад, людей), корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, шурів, мишей, риб, птахів тощо. В кращому варіанті втілення суб'єктом є людина.

При використанні в даному винаході термін "інгібування" або "пригнічення" означає ослаблення або пригнічення даного патологічного стану, симптому або порушення, або захворювання або значне ослаблення вихідної біологічної активності або процесу.

При використанні в даному винаході термін "лікувати" або "лікування" будь-якого захворювання або порушення в одному варіанті втілення означає покращення протікання захворювання або порушення (тобто уповільнення або зупинку або ослаблення розвитку захворювання або щонайменше одного з його клінічних симптомів). У іншому варіанті втілення "лікувати" або "лікування" означає покращення щонайменше одного фізичного параметру, який може не відчуватися пацієнтом. У ще одному варіанті втілення "лікувати" або "лікування" означає зміну протікання захворювання або порушення, фізичну (наприклад, стабілізацію симптому, що проявляється), або фізіологічну, (наприклад, стабілізацію фізикального параметру), або і те, і інше. У ще одному варіанті втілення "лікувати" або "лікування" означає попередження або затримку початку або розвитку, або прогресування захворювання або порушення.

При використанні в даному винаході (особливо у формулі винаходу) терміни, що використовуються у однині, включають однину та множину, якщо в даному винаході не зазначене інше та якщо це явно не суперечить контексту.

Всі методики, описані в даному винаході, можна проводити у будь-якому підходящому порядку, якщо в даному винаході не зазначене інше та якщо це явно не суперечить контексту. Використання будь-якого та всіх прикладів або вказівок на типові значення (наприклад, "такий як") в даному винаході призначене просто для кращого опису даного винаходу та не накладає обмеження на обсяг даного винаходу, що визначається формулою винаходу.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, одержують у вільній формі, у вигляді солі або у вигляді їх пролікарських похідних.

Якщо у одній молекулі містяться одночасно основна група та кислотна група, тоді сполуки, запропоновані у даному винаході, також можуть утворювати внутрішні солі, наприклад, цвіттеріонні молекули.

Даний винахід також відноситься до проліків сполук, запропонованих в даному винаході, які *in vivo* перетворюються у сполуки, запропоновані у даному винаході. Проліки являють собою активну або неактивну сполуку, яка після введення суб'єкту хімічно змінюється внаслідок фізіологічного впливу *in vivo*, такого як гідроліз, метаболізм та т. п., з перетворенням в сполуку, запропоновану в даному винаході. Методики приготування та застосування проліків та їх застосовність добре відомі спеціалістам в даній галузі техніки. Проліки можна за характером розділити на дві неексклюзивні категорії, проліки-біологічні попередники та проліки-носії. Див. публікацію *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Звичайно проліки-біологічні попередники є сполуками, які неактивними або мають низьку активність у порівнянні з активною лікарською сполукою, та містять одну або більшу кількість захисних груп, та перетворюються у активну форму внаслідок метаболізму або сольволізу. І активна форма ліків, і будь-який вивільнений продукт метаболізму повинні мати прийнятно низьку токсичність.

Проліки-носії є лікарськими сполуками, які містять фрагмент-переносник, наприклад, які покращують всмоктування або локалізують вивільнення в центрі (центрах) впливу. Для таких проліків-носіїв переважно, щоб зв'язок між лікарським фрагментом та фрагментом-переносником був ковалентним, проліки були неактивними або менш активними, ніж лікарська сполука, та будь-який вивільнений фрагмент-переносник був в прийнятному ступені нетоксичним. У випадку проліків, для яких фрагмент-переносник призначений для посилення всмоктування, вивільнення фрагменту-переносника звичайно повинно бути швидким. В інших випадках переважно використовувати фрагмент, який забезпечує повільне вивільнення, наприклад, деякі полімери або інші фрагменти, такі як циклодекстрини. Проліки-носії, наприклад, можна використовувати для покращення однієї або більшої кількості наступних характеристик: збільшення ліпофільності, збільшення тривалості фармакологічного впливу, покращення специфічності на ділянці впливу, зменшення токсичності та побічних реакцій та/або покращення характеристик лікарського препарату (наприклад, стабільності, розчинності у воді, пригнічення небажаних органолептичних або фізико-хімічних характеристик). Наприклад, ліпофільність можна збільшити шляхом етерифікації (а) гідроксигруп ліпофільними карбоновими кислотами (наприклад, карбоною кислотою, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент) або (b) карбоксигруп ліпофільними спиртами (наприклад, спиртом, що містить щонайменше один ліпофільний фрагмент, наприклад, аліфатичними спиртами).

Типовими проліками є, наприклад, ефіри карбонових кислот з S-ацил- та O-ацилпохідними тіолів, спиртів та фенолів, де ацил має значення, визначене в даному винаході. Кращими є фармацевтично прийнятні складні ефіри, які шляхом гідролізу у фізіологічних умовах перетворюються у вихідну карбонову кислоту, наприклад, нижч. алкілові складні ефіри, циклоалкілові складні ефіри, нижч. алкенілові складні ефіри, бензилові складні ефіри, моно- або дизаміщені нижч. алкілові складні ефіри, такі як  $\alpha$ (аміно, моно- або ди-нижч.алкіламіно-, карбокси-, нижч. алкоксикарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри,  $\alpha$ -(нижч. алканойлокси-, нижч. алкоксикарбоніл- або ди-нижч. алкіламінокарбоніл)-нижч. алкілові складні ефіри, такі як півалоїлоксиметильний ефір та т. п, що звичайно застосовуються в даній галузі техніки. Крім того, аміни маскують шляхом утворення арилкарбонілоксиметилпохідних, які *in vivo* розщеплюються естеразами з вивільненням вільного лікарського засобу та формальдегіду (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Крім того, лікарські засоби, що містять кислу групу NH, таку як імідазольну, імідну, індолюну та т. п., маскують за допомогою N-ацилоксиметильних груп (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Гідроксигрупи маскують шляхом утворення складних та простих ефірів. У EP 039051 (Sloan and Little) розкриті проліки, що є основами Маніха гідроксамових кислот, їх одержання та застосування.

Крім того, сполуки, запропоновані у даному винаході, включаючи їх солі, також можна одержати у формі їх гідратів або з включенням інших розчинників, що використовуються для їх кристалізації.

#### Загальні питання синтезу

В обсязі даного опису тільки група, що легко видаляється, яка не є компонентом конкретних кінцевих шуканих сполук, запропонованих в даному винаході, називається "захисною групою", якщо в контексті не вказано інше. Захист функціональних груп такими захисними групами, самі захисні групи та реакції їх відщеплення описані, наприклад, у стандартних довідниках, таких як, наприклад, J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999.

Солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять щонайменше одну солеутворюючу групу, можна отримати за відомими методиками. Наприклад, солі сполук,

запропонованих в даному винаході, що містять кислотні групи, можна одержати, наприклад, шляхом обробки цих сполук сполуками металів, такими як солі лужних металів підходящих органічних карбонових кислот, наприклад, натрієвою сіллю 2-етилгексанової кислоти; органічними сполуками лужних металів або лужноземельних металів, такими як відповідні гідроксиди, карбонати або гідрокарбонати, такі як гідроксид, карбонат або гідрокарбонат натрію або калію, відповідними сполуками кальцію або аміаком або підходящим органічним аміном, переважно використовувати стехіометричні кількості або невеликий надлишок солеутворюючого реагенту. Солі приєднання з кислотами сполук, запропонованих в даному винаході, одержують звичайним чином, наприклад, шляхом обробки сполук кислотою або підходящим іонообмінним реагентом. Внутрішні солі сполук, запропонованих в даному винаході, що містять кислотну та основну солеутворюючі групи, наприклад, вільну карбоксигрупу та вільну аміногрупу, можна одержати, наприклад, шляхом нейтралізації солей, таких як, солі приєднання з кислотами, до ізоелектричної точки, наприклад, слабкими основами, або шляхом обробки іонообмінниками.

Солі можна звичайним чином перетворити у вільні сполуки; солі металів та амонію можна перетворити, наприклад, шляхом обробки підходящими кислотами, та солі приєднання з кислотами, наприклад, шляхом обробки підходящим основним реагентом.

Суміші ізомерів, що одержують у контексті даного винаходу, можна розділити за відомою методикою на окремі ізомери; діастереоізомери можна розділити, наприклад, шляхом розподілу в багатофазній суміші розчинників, перекристалізацією та/або за допомогою хроматографічного розділення, наприклад, на силікагелі, або, наприклад, за допомогою рідинної хроматографії середнього тиску на колонці із оберненою фазою, та рацемати можна розділити, наприклад, шляхом утворення солей з оптично чистими солеутворюючими реагентами, та отриману таким чином суміш діастереоізомерів розділити, наприклад, за допомогою фракційної кристалізації або за допомогою хроматографії на колонках з оптично активними речовинами.

Проміжні та кінцеві продукти можна обробити та/або очистити за стандартними методиками, наприклад, за допомогою хроматографічних методик, методик розподілу, (пере)кристалізації тощо.

Приведене нижче в цілому відноситься до всіх способів, зазначених вище та нижче в даному винаході.

Всі стадії способу, описані в даному винаході, можна виконати за відомих умов проведення реакцій, включаючи спеціально зазначені, за відсутності або звичайно у присутності розчинників або розріджувачів, включаючи, наприклад, розчинники або розріджувачі, які є інертними по відношенню до використовуваних реагентів та розчиняють їх, за відсутності або у присутності каталізаторів, конденсуючих реагентів або нейтралізуючих реагентів, наприклад, іонообмінників, таких як катіонообмінники, наприклад, у  $H^+$  формі, в залежності від природи реакції та/або реагентів при зниженій, нормальній або підвищеній температурі, наприклад, при температурі у діапазоні від приблизно  $-100$  до приблизно  $190$   $^{\circ}C$ ; включаючи, наприклад, від приблизно  $-80$  до приблизно  $150$   $^{\circ}C$ , наприклад, від  $-80$  до  $60$   $^{\circ}C$ , при кімнатній температурі, від  $-20$  до  $40$   $^{\circ}C$  або при температурі кипіння використовуваного розчиннику, при атмосферному тиску або в закритій посудині, коли це доцільно, то під тиском та/або в інертній атмосфері, наприклад, в атмосфері аргону або азоту.

На всіх стадіях реакцій утворені суміші ізомерів можна розділити на окремі ізомери, наприклад, діастереоізомери або енантіомери, або на будь-яку необхідну суміш ізомерів, наприклад, рацемати або суміші діастереоізомерів, наприклад, за методиками, аналогічними описаним в даному винаході.

Розчинники, з числа яких можна вибрати розчинники, які є підходящими для будь-якої конкретної реакції, включають зазначені спеціально або, наприклад, воду, складні ефіри, такі як (нижч.) алкіл-(нижч.) алканоати, наприклад, етилацетат; прості ефіри, такі як аліфатичні прості ефіри, наприклад, діетиловий ефір, або циклічні прості ефіри, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, рідкі ароматичні вуглеводні, такі як бензол або толуол, спирти, такі як метанол, етанол або 1- або 2-пропанол, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як метиленхлорид або хлороформ, аміді кислот, такі як диметилформамід або диметилацетамід, основи, такі як гетероциклічні азотисті основи, наприклад, піридин або N-метилпіролідін-2-он, ангідриди карбонових кислот, такі як ангідриди (нижч.) алканових кислот, наприклад, оцтовий ангідрид, циклічні, лінійні або розгалужені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан або ізопентан, або суміші цих розчинників, наприклад, водні розчини, якщо в описі способів не вказане інше. Такі суміші розчинників також можна використовувати при обробці, наприклад, за допомогою хроматографії або розподілу.

Сполуки, включаючи їх солі, також можна одержати у вигляді гідратів або їх кристали можуть, наприклад, включати розчинник, що застосовується для кристалізації. Можуть міститися різні кристалічні форми.

Даний винахід також відноситься до таких варіантів здійснення способу, у яких сполука, отримувана на будь-якій стадії способу як проміжний продукт, застосовується як вихідна речовина, а потім виконується решта стадій способу, або у яких вихідна речовина утворюється за умов проведення реакції або застосовується у вигляді похідної, наприклад, в захищеній формі або у формі солі, або сполуку, отримувану за способом, запропонованим в даному винаході, одержують за умов проведення реакції та потім обробляють *in situ*.

Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна одержати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалісту із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна одержати за методиками, описаними на приведених нижче схемах, в прикладах, та за методиками, відомими в даній галузі техніки. Всі сполуки, описані в даному винаході, входять у обсяг даного винаходу як сполуки. Сполуки, запропоновані у даному винаході, або їх фармацевтично прийнятну сіль, можна синтезувати щонайменше за однією з методик, описаних на схемах 1-4, у яких змінні  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , A та p є такими, як визначено вище для формули I або I'.

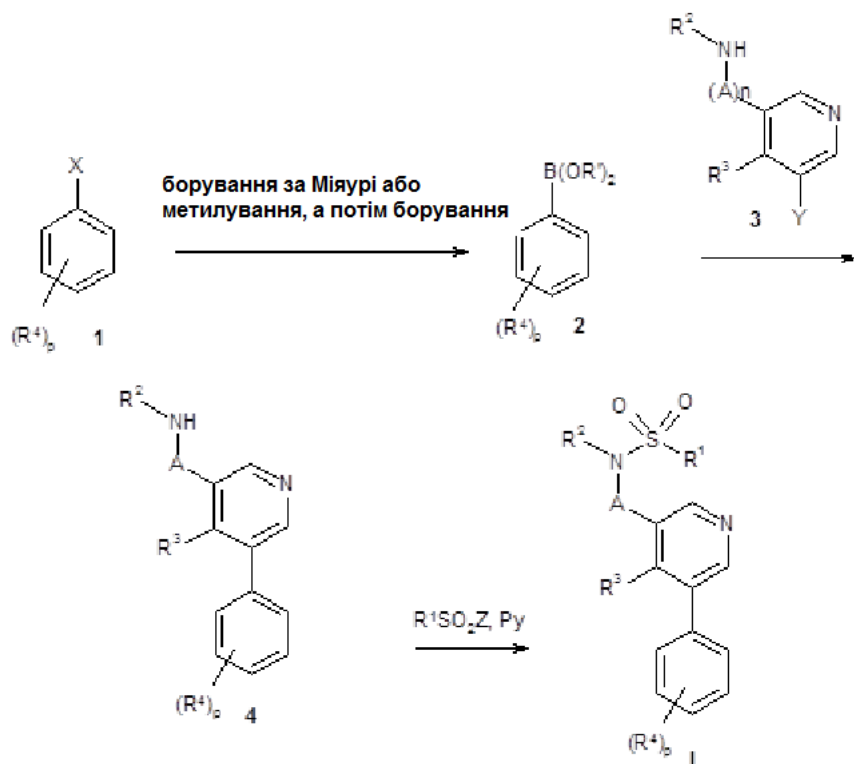


Схема 1

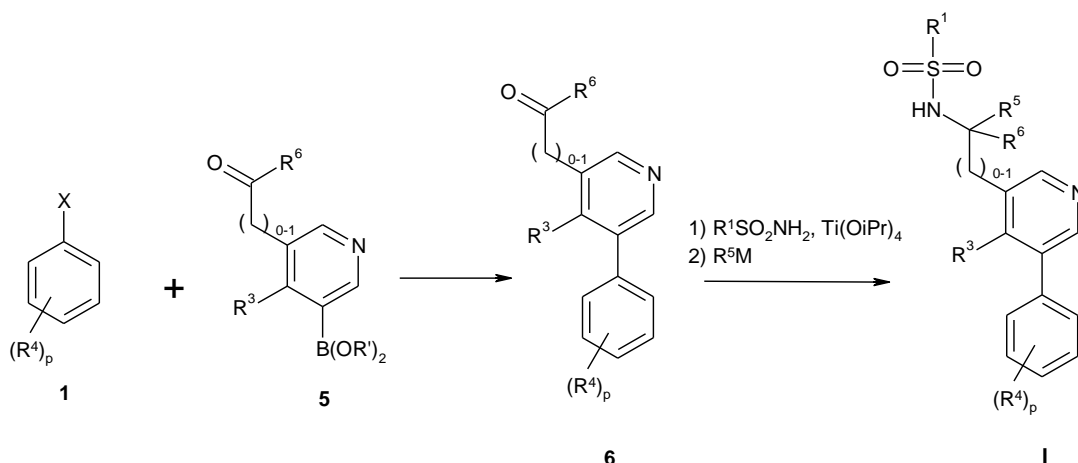


Схема 2

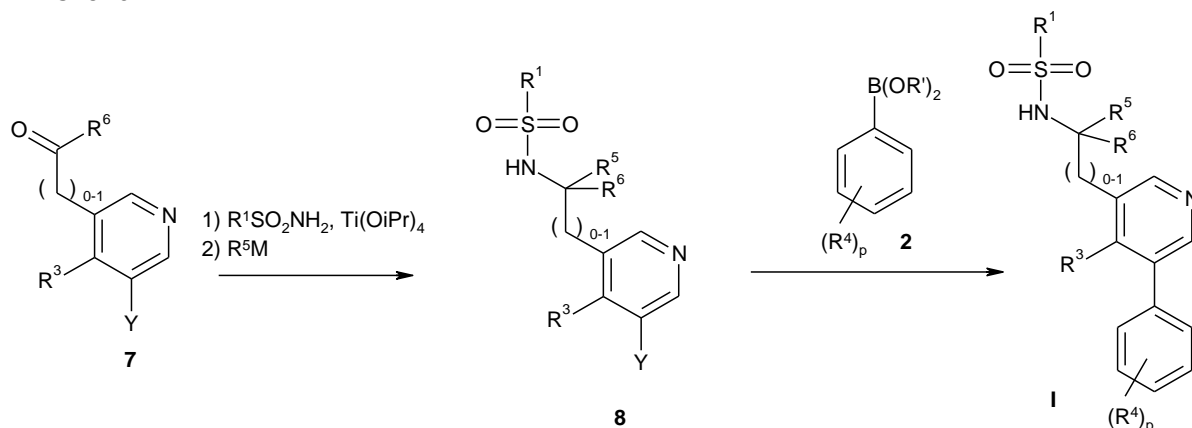


Схема 3

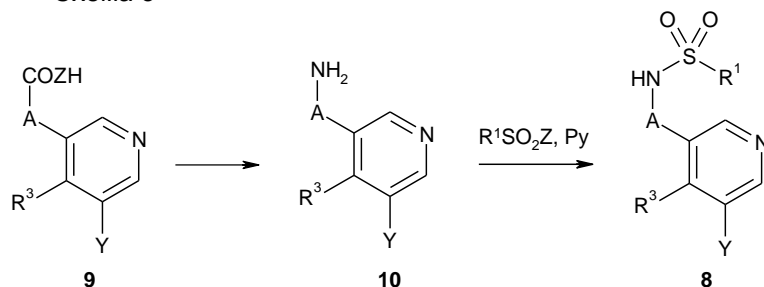


Схема 4

Звичайно сполуки формули (I) або (I') можна одержати у відповідності зі схемою 1. Арилгалогенід (або трифлат) 1 ( $X=Br, I, OTf$ ) вводять у реакцію борування за Міяурі або металювання (наприклад, літіювання в орто-положенні, обмін галоген-метал) з наступним боруванням з одержанням ефіру арилборонової кислоти (або кислоти) 2, який потім вводять у реакцію сполучення з піридилгалогенідом 3 ( $Y=Br, I$  або  $OTf$ ) за типових умов реакції сполучення Судзукі та одержують арилпіридиламін 4. Сульфонілювання 4 сульфонілгалогенідом ( $Z=Cl, F, Br$ ) в піридині забезпечує одержання відповідного арилпіридилсульфонамиду I. Сполуки формули (I) або (I'), у яких кільце С являє собою гетероарил, можна одержати аналогічним чином шляхом заміни арил/фенілборонової кислоти (або ефіру) 2 гетероарилбороновою кислотою (або ефіром).

Альтернативно, сполуки формули (I) або (I') (A позначає  $CHR^5$  або  $CHR^5CH_2$ ) можна синтезувати у відповідності зі схемою 2. Реакція сполучення Судзукі арилгалогеніду 1 ( $X=Br, I, OTf$ ) та ефіру піридилборонової кислоти (або кислоти) 5 (тобто у  $-B(OR'')_2$ ,  $R''$  позначає H або алкіл або 2  $R''$  об'єднані з утворенням гетероциклічного кільця) забезпечує одержання арилпіридильного альдегіду 6, який спочатку обробляють сульфонамідом у присутності алкоксиду титану(IV) та потім вводять у реакцію з нуклеофільними реагентами (наприклад,  $R^5M$  являє собою гідрид, реагент Грін'єра, літіюорганічний, цинкорганічний або інший металоорганічний реагент) та одержують сполуку I. Сполуки формули (I) або (I'), у яких кільце С

являє собою гетероарил, можна одержати аналогічним чином шляхом заміни арилгалогеніду (фенілгалогеніду) 1 на гетероарилгалогенід.

Синтез сполук формули (I) або (I') ( $n=1$ ) також можна провести шляхом зміни порядку реакції сполучення Судзукі та нуклеофільного приєднання у відповідності зі схемою 3. Формілпіридилгалогенід 7 обробляють сульфонамідом у присутності алкоксиду титану(IV) та потім вводять у реакцію з нуклеофільними реагентами (наприклад,  $R^5M$  являє собою гідрид, реагент Грін'яра, літійорганічний, цинкорганічний або інший металоорганічний реагент) та одержують 8, який вводять у реакцію сполучення Судзукі з ефіром арилборонової кислоти 2 та одержують сполуку I. Сполуки 7 є у продажу або їх можна легко одержати відновленням відповідного нітрилу у альдегід з використанням, наприклад, ДІБАГ (діізобутилалюмінійгідрид) або інших відновних реагентів. Сполуки формули (I), у яких кільце С являє собою гетероарил, можна одержати аналогічним чином шляхом заміни арил/фенілборонової кислоти (або ефіру) 2 гетероарилбороновою кислотою (або ефіром).

Альтернативно, 8 можна синтезувати за методикою, представленою на схемі 4. Карбонову кислоту або амід 9 ( $Z=O$  або  $NH$ ) піддають перегрупуванню Курциуса або Гофмана з аміном 10, який піддають сульфонілюванню сульфонілгалогенідом ( $Z=Cl, F, Br$ ) в піридині та одержують відповідний арилпіридилсульфонамід 8.

Даний винахід також включає будь-який варіант описаних способів, у якому проміжний продукт, отримуваний на будь-якій його стадії, використовують як вихідну речовину та проводять решту стадій, або у якому вихідні речовини утворюються *in situ* за умов проведення реакції, або у якому компоненти реакції використовують у вигляді їх солей або оптично чистих антиподів.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, та проміжні продукти також можна перетворити один в інший за загальновідомими методиками.

Іншим об'єктом даного винаходу є фармацевтична композиція, що містить сполуку, запропоновану в даному винаході, та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичну композицію можна приготувати для конкретних шляхів введення, таких як пероральне введення, парентеральне введення та ректальне введення тощо. Крім того, фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, можна приготувати у твердій формі, включаючи капсули, таблетки, пігулки, гранули, порошки або супозиторії, або у рідкій формі, включаючи розчини, суспензії або емульсії. Фармацевтичні композиції можна піддати звичайній фармацевтичній обробці, такій як стерилізація, та/або вони можуть містити звичайні інертні розріджувачі, змашуючі агенти або буферні агенти, а також допоміжні речовини, такі як консерванти, стабілізатори, змочуючі агенти, емульгатори та буферні агенти тощо.

Звичайно фармацевтичні композиції є таблетками або капсулами з желатина, що включають активний інгредієнт, а також

а) розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, маніт, сорбіт, целюлозу та/або гліцин;

б) змашуючі агенти, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринову кислоту, її магнієву або кальцієву сіль та/або поліетиленгліколь; для таблеток також

с) зв'язуючі, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, трагакантову камедь, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози та/або полівінілпіролідон; за необхідності

д) розпушувачі, наприклад, крохмалі, агар, альгінову кислоту або її натрієву сіль, або шипучі суміші; та/або

е) абсорбенти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі.

На таблетки за методиками, відомими в даній галузі техніки, можна нанести плівкове покриття або ентросолубільне покриття.

Композиції, підходящі для перорального введення, включають ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, у вигляді таблеток, коржів, водних або масляних суспензій, порошоків або гранул, що диспергуються, емульсій, твердих або м'яких капсул або сиропів, або еліксирів. Композиції, призначені для перорального застосування, одержують за будь-якою методикою, відомою в даній галузі техніки для приготування фармацевтичних композицій, та такі композиції можуть містити один або більшу кількість агентів, вибраних з групи, що включає підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти, щоб одержати фармацевтично привабливі препарати, що мають приємний смак. Таблетки містять активний інгредієнт в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними інертними наповнювачами, які є підходящими для виготовлення таблеток. Цими інертними наповнювачами є, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; грануючі агенти та розпушувачі, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язуючі

агенти, наприклад, крохмаль, желатин або камедь акації; та змащуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки не містять покриття або на них за відомими методиками наносять покриття для затримки розкладу та всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує безперервний вплив впродовж більш тривалого періоду часу.

5 Наприклад, можна використовувати таку уповільнюючу речовину, як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат. Препарати для перорального застосування також можуть являти собою капсули з твердого желатину, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або капсули з м'якого желатину, у яких активний інгредієнт змішаний з водою або масляним середовищем, наприклад, арахісовим маслом, рідким парафіном або оливковим маслом.

10 Деякі композиції для ін'єкцій являють собою ізотонічні водні розчини або суспензії, а супозиторії переважно одержують із емульсій або суспензій жирів. Зазначені композиції можна стерилізувати та/або додавати до них допоміжні речовини, такі як консерванти, змочувальні або емульгуючі агенти, стимулятори розчинення, солі для регулювання осмотичного тиску та/або буферні агенти. Крім того, вони також можуть містити інші терапевтично цінні речовини. Зазначені композиції одержують за звичайними технологіями змішування, гранулювання або нанесення покриттів та вони містять приблизно 0,1-75 %, переважно - приблизно 1-50 % активного інгредієнту.

20 Композиції, що підходять для кризьшкірного введення, включають ефективну кількість сполуки, запропонованої в даному винаході, з носієм. Кращі носії включають фармакологічно прийнятні розчинники, що всмоктуються, які сприяють проникненню через шкіру реципієнта. Наприклад, пристрої для кризьшкірного введення являють собою пов'язку, що включає захисний шар, резервуар, що містить сполуку необов'язково з носіями, необов'язково бар'єр, що регулює доставку сполуки через шкіру реципієнта із заданою швидкістю протягом пролонгованого періоду часу, і засобу закріплення пристрою на шкірі.

25 Композиції, що підходять для місцевого введення, наприклад, на шкіру або в очі, включають водні розчини, суспензії, мазі, креми, гелі або композиції, що розбризкують, наприклад, для подачі у вигляді аерозолі, тощо. Такі пристрої місцевої дії є особливо придатними для впливу на шкіру, наприклад, для лікування раку шкіри, наприклад, для використання профілактичних засобів у сонцезахисних кремах, лосьйонах, аерозольних препаратах, тощо. Тому вони є особливо придатними для використання в засобах місцевої дії, включаючи косметичні, добре відомі у даній галузі техніки. Вони можуть містити солюбілізатори, стабілізатори, агенти, що регулюють тонічність, буферні агенти та консерванти.

30 При використанні в даному винаході місцеве введення також може являти собою інгаляційне або назальне введення. Звичайно введення проводять у вигляді сухого порошку (окремо або у вигляді суміші, наприклад, сухої суміші з лактозою, у вигляді сумішей з компонентами, наприклад, з фосфоліпідами) за допомогою інгалятора для сухих порошоків або у вигляді аерозольного спрею, що подається з контейнера, що знаходиться під тиском, за допомогою насосу, розпилюючого пристрою, атомізатору або пристрою типу небулайзер з використанням або без використання підходящого пропеленту.

Даний винахід також відноситься до безводних фармацевтичних композицій та дозованих форм, що включають сполуки, запропоновані у даному винаході, як активні інгредієнти, оскільки вода може полегшувати розклад деяких сполук.

45 Безводні фармацевтичні композиції та дозовані форми, запропоновані у даному винаході, можна одержати з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів, що мають низьку вологість, в умовах низької вологості. Безводну фармацевтичну композицію можна готувати та зберігати таким чином, щоб вона залишалась безводною. У відповідності з цим безводні композиції переважно упаковувати в матеріали, для яких відомо, що вони захищають від впливу води, таким чином, щоб їх можна було включити в підходящі набори препаратів. Приклади підходящих пакувальних засобів включають, але не обмежуються тільки ними, герметично запаювану фольгу, пластмаси, контейнери для разових доз (наприклад, флакони), блістерні упаковки та стрічкові упаковки.

50 Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій та дозованих форм, які включають один або більшу кількість агентів, які зменшують швидкість, з якою буде розкладатися сполука, запропонована в даному винаході як активний інгредієнт. Такі агенти, які в даному винаході називають "стабілізаторами", включають, але не обмежуються тільки ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, буферні агенти, регулюючі pH, та сольові буферні агенти тощо.

60 Сполуки формули I у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі мають цінні фармакологічні характеристики, наприклад, здатність модулювати альдостеронсинтазу та/або

CYP11B1, наприклад, як показують дослідження *in vitro* та *in vivo*, описані в наступних розділах, та тому застосовні для терапії.

Сполуки, запропоновані у даному винаході, можуть бути застосовні для лікування захворювань, вибраних з групи, що включає: гіпокаліємію, гіпертензію, хворобу Конна, ниркову недостатність, зокрема, хронічну ниркову недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром Х, ожиріння, нефропатію, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, серцево-судинні захворювання, ниркову дисфункцію, захворювання печінки, цереброваскулярні захворювання, захворювання судин, ретинопатію, невропатію, інсулінопатію, набряк, ендотеліальну дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, мігрень, головні болі, серцеву недостатність, таку як застійна серцева недостатність, аритмію, діастолічну дисфункцію, діастолічну дисфункцію лівого шлуночку, діастолічну серцеву недостатність, порушене діастолічне наповнення, систолічну дисфункцію, ішемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, раптову серцеву смерть, міокардіальний та судинний фіброз, порушення релаксації артерій, некротичні ураження міокарда, ураження судин, інфаркт міокарда, гіпертрофію лівого шлуночку, зменшену фракцію викиду, ураження серця, гіпертрофію стінки судини, потовщення ендотелію, або фібриноїдний некроз коронарних артерій, синдром Кушинга, надлишковий вміст кортизолу, ектопічний синдром АКТГ, зміна маса кори надниркових, первинна пігментована вузolkova адренкортикальна хвороба (ППВАБ), комплекс Карні (КПК), нервова анорексія, хронічне алкогольне отруєння, синдром відміни нікотину або кокаїну, синдром післятравматичного стресу, порушення пізнавальної здатності після удару, викликаний кортизолом надлишок мінералокортикоїдного гормону.

Таким чином, у іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до застосування сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі, у терапії. У іншому варіанті втілення проводять терапію захворювання, вибраного з числа тих, протікання яких полегшується шляхом інгібування альдостеронсинтази та/або CYP11B1. У іншому варіанті втілення захворювання вибране з приведенного вище переліку, що включає переважно такі як: гіпокаліємія, гіпертензія, застійна серцева недостатність, фібриляція передсердь, ниркова недостатність, зокрема, хронічна ниркова недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром Х, ожиріння, нефропатія, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз, такий як фіброз серця або міокардіальний фіброз, та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, більш краще застійна серцева недостатність, фіброз серця або міокардіальний фіброз, ниркова недостатність, гіпертензія або шлуночкова аритмія.

У іншому варіанті втілення даний винахід відноситься до способу лікування захворювання, протікання якого полегшується шляхом інгібування альдостеронсинтази та/або CYP11B1, що включає введення сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі у терапевтично ефективній кількості. У іншому варіанті втілення захворювання вибране з приведенного вище переліку, що включає переважно такі як: гіпокаліємія, гіпертензія, застійна серцева недостатність, фібриляція передсердь, ниркова недостатність, зокрема, хронічна ниркова недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром Х, ожиріння, нефропатію, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз, такий як фіброз серця або міокардіальний фіброз, та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, більш краще застійна серцева недостатність, фіброз серця або міокардіальний фіброз, ниркова недостатність, гіпертензія або шлуночкова аритмія.

Фармацевтична композиція або комбінація, запропонована в даному винаході, може містити в разовій дозі приблизно 0,01-500 мг активного інгредієнту (інгредієнтів) для суб'єкта масою приблизно 50-70 кг, або приблизно 0,01-250 мг, або приблизно 0,01-150 мг, або приблизно 0,01-100 мг, або приблизно 0,01-50 мг активних інгредієнтів. Терапевтично ефективна доза сполуки, фармацевтичної композиції або їх комбінацій залежить від виду суб'єкта, маси тіла, віку та індивідуального стану, порушення або захворювання, що піддається лікуванню, та його важкості. Лікар, клініцист або ветеринар із загальною підготовкою повинен легко визначити ефективну кількість кожного з активних інгредієнтів, необхідну для попередження, лікування або пригнічення прогресування порушення або захворювання.

Зазначені вище характеристики доз можна визначити за допомогою досліджень, що проводять *in vitro*. Сполуки, запропоновані у даному винаході, можна використовувати *in vitro* у вигляді розчинів, наприклад, переважно водних розчинів. Доза *in vitro* може знаходитися в діапазоні приблизно від  $10^{-3}$  до  $10^{-9}$  М. Терапевтично ефективна кількість *in vivo* в залежності від шляху введення може знаходитися в діапазоні, що становить приблизно 0,0001-500 мг/кг, або приблизно 0,0001-100 мг/кг, або приблизно 0,0003-10 мг/кг.

Активність сполуки, запропонованої в даному винаході, можна оцінити за допомогою проведених *in vitro* методик, описаних нижче.

Зокрема, інгібуючу активність по відношенню до альдостеронсинтази *in vitro* можна визначити за допомогою описаного нижче дослідження.

5 Клітини лінії адренкортикальної карциноми людини NCI-H295R одержують з American Type Culture Collection (Manassas, VA). Додатку інсулін/трансферин/селен (ITC)-A (100×), DMEM/F-12, антибіотик/фунгіцид (100×) та фетальну телячу сироватку (ФТС) замовляють у фірми Gibco (Grand Island, NY). Гранули антимишачого PVT для дослідження за допомогою проксимально-сцинтиляційного аналізу (SPA) та NBS 96-лункові планшети одержують від фірм Amersham (Piscataway, NJ) та Corning (Acton, MA) відповідно. Прозорі плоскодонні 96-лункові планшети замовляють у фірми Costar (Corning, NY). Альдостерон та ангіотензин (Ang II) замовляють у фірми Sigma (St. Louis, MO). D-[1,2,6,7-<sup>3</sup>H(N)]альдостерон замовляють у фірми PerkinElmer (Boston, MA). Використовують Nu-сироватку, що випускається фірмою BD Biosciences (Franklin Lakes, NJ).

15 Для дослідження активності альдостерону та кортизолу *in vitro* клітини адренкортикальної карциноми людини NCI-H295R висівають в NBS 96-лункові планшети при щільності 25000 клітин/лунку в 100 мкл середовища для вирощування, що містить DMEM/F12 (модифіковане Іглм середовище Дульбекко) з додаванням 10 % ФТС, 2,5 % Nu-сироватки, 1 мкг ITC/мл та 1× антибіотик/фунгіцид. Після вирощування впродовж 3 днів при 37 °C в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>/95 % повітря середовище замінюють. На наступний день клітини промивають за допомогою 100 мкл забуференого фосфатом фізіологічного розчину (ЗФФ) та інкубують з 100 мкл оброблюючого середовища, що містить 1 мкМ Ang II та сполуку при різних концентраціях (по 4 лунки для кожної концентрації) при 37 °C впродовж 24 год. В кінці інкубування з кожної лунки відбирають 50 мкл середовища для визначення продукування альдостерону за допомогою SPA з використанням мишачих моноклональних антитіл до альдостерону.

25 Визначення активності альдостерону також можна провести з використанням 96-лункових планшетів. Кожен досліджуваний зразок інкубують при кімнатній температурі впродовж 1 години з 0,02 мкКи D-[1,2,6,7-<sup>3</sup>H(N)]альдостерону та 0,3 мкг антитіл до альдостерону в ЗФФ, що містить 0,1 % Triton X-100, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну та 12 % гліцерину при повному об'ємі, рівному 200 мкл. Потім в кожну лунку додають гранули антимишачого PVT для SPA (50 мкл) та інкубують впродовж ночі при кімнатній температурі, а потім за допомогою лічильника Microbeta для мікропланшетів визначають радіоактивність. Кількість альдостерону в кожному зразку розраховують шляхом співставлення з градувальною кривою, отриманою з використанням відомих кількостей гормону.

35 Інгібуючу активність *vitro* по відношенню до CYP11B1 можна визначити за допомогою наступного дослідження.

Лінію клітин NCI-H295R вперше виділили з карциноми кори надниркових та вона охарактеризована в літературі за допомогою стимульованої секреції стероїдних гормонів та за наявністю ферментів, необхідних для стереогенезу. Таким чином, клітини NCI-H295R містять CYP11 B1 (стероїд-11-β-гідроксилазу). Клітини мають фізіологічну характеристику зонально недиференційованих фетальних клітин кори надниркових людини, які, однак, мають здатність продукувати стероїдні гормони, які утворюються в трьох фенотипово розрізних зонах кори надниркових дорослого.

45 Клітини NCI-H295R (American Type Culture Collection, ATCC, Rockville, MD, USA) вирощують в модифікованому Іглм середовищі Дульбекко Ham F-12 (ДМЕ/F12), до якого додані сироватка Ulroser SF (Soprachem, Cergy-Saint-Christophe, France), інсулін, трансферин, селеніт (I-T-S, Becton Dickinson Biosciences, Franklin lakes, NJ, USA) та антибіотики, в культуральних посудинах площиною 75 см<sup>2</sup> при 37 °C та в атмосфері, що містить 95 % повітря - 5 % діоксиду вуглецю. Потім для утворення колоній клітини переносять в 24-лункову посудину для інкубації. Їх вирощують впродовж 24 годин в середовищі ДМЕ/F12, до якого тепер додана 0,1 % бичача сироватка замість Ultroser SF. Експеримент починають шляхом вирощування впродовж 72 годин клітин в середовищі ДМЕ/F12, до якого доданий 0,1 % бичачий сироватковий альбумін та досліджувану сполуку у присутності або за відсутності стимуляторів клітин. Досліджувану сполуку додають при концентраціях у діапазоні від 0,2 нМ до 20 мМ. Стимуляторами клітин, які можна використовувати, є ангіотензин II (1D або 100 нМ), іони калію (16 мМ), форсколін (10 мкМ) або комбінація двох стимуляторів.

60 Виведення альдостерону, кортизолу, кортикостерону та естрадіолу/естрону в культуральне середовище можна виявити та кількісно визначити за допомогою наявних у продажу специфічних моноклональних антитіл за допомогою радіоімунологічного дослідження у відповідності з інструкціями виробника.

Інгібування вивільнення деяких стероїдів можна використати як міру інгібування відповідного ферменту при додаванні дослідних сполук. Залежне від дози інгібування активності ферменту сполукою визначають за допомогою залежності для інгібування, яка характеризується значенням  $IC_{50}$ .

Значення  $IC_{50}$  для активних досліджуваних сполук визначають за допомогою звичайного лінійного регресійного аналізу для побудови залежностей для інгібування без введення масових коефіцієнтів для даних. Залежність для інгібування розраховують шляхом апроксимування даних 4-параметричною логістичною функцією за допомогою методу найменших квадратів. Рівняння 4-параметричної логістичної функції має вигляд:  $Y = (d-a)/((1 + (x/c)^b) + a)$ , де:  $a$  = мінімум,  $b$  = нахил,  $c=IC_{50}$ ,  $d$  = максимум,  $x$  = концентрації інгібітору.

Інгібуючий вплив на продукування альдостерону також можна виразити у вигляді вираженого у відсотках інгібування (інгібування у %) при даній концентрації (наприклад, інгібування у % при 1 мкМ), що відповідає вмісту альдостерону, коли клітина оброблена сполукою, запропонованою в даному винаході, при даній концентрації (наприклад, концентрації, рівній 1 мкМ) у порівнянні з виведенням альдостерону, коли клітина не містить сполуки, запропонованої в даному винаході:

$$\text{інгібування у \% продукування альдостерону} = [(Y-X)/Y] \times 100$$

де  $X$  означає вміст альдостерону, коли клітина оброблена сполукою формули I; та  $Y$  означає вміст альдостерону, коли клітина не містить сполуки формули I.

Інгібуючий вплив на продукування CYP11B1 також можна виразити у вигляді вираженого у відсотках інгібування (інгібування у %) при даній концентрації (наприклад, інгібування у % при 1 мкМ), що відповідає вмісту кортизолу, коли клітина оброблена сполукою, запропонованою в даному винаході, при даній концентрації (наприклад, концентрації, рівній 1 мкМ) у порівнянні з виведенням кортизолу, коли клітина не містить сполуки, запропонованої в даному винаході.

$$\text{інгібування у \% продукування кортизолу} = [(Y'-X'')/Y'] \times 100$$

де  $X''$  означає вміст кортизолу, коли клітина оброблена сполукою формули I; та  $Y'$  означає вміст кортизолу, коли клітина не містить сполуки формули I.

За даними досліджень (описаних вище) сполуки, запропоновані у даному винаході, характеризуються ефективністю інгібування, приведеною в представлений нижче таблиці 1.

Таблиця 1

Інгібуюча активність сполук

Сполука	Секреція альдостерону клітинами $IC_{50}$ (нМ)	Секреція кортизолу клітинами (інгібування у % при 1 мкМ)
N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-метоксибензолсульфонамід	9	74,5
N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл)-1-(2-хлорфеніл)метансульфонамід	45	34
N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)-піридин-3-іл)циклопропансульфонамід	77	32
N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід	33	38
N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-етилбензолсульфонамід	6	78
N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)метансульфонамід	85	40
N-(1-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід: Енантіомер 1 Енантіомер 2	64 140	38 27

Таблиця 1

## Інгібуюча активність сполук

Сполука	Секреція альдостерону клітинами IC <sub>50</sub> (нМ)	Секреція кортизолу клітинами (інгібування у % при 1 мкМ)
N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід: Енантіомер 1 Енантіомер 2	49 74	53 50
N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутил)етансульфонамід: Рацемат Енантіомер 1	132 89	25 26
[5-(6-хлор-1-метил-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід етансульфонової кислоти	165	15
N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід: Енантіомер 1 Енантіомер 2	111 41	25 44
(S)- N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід: (R)- N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід:	24 56	38 29
N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилетансульфонамід	5	63
N-((5-(6-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід	97	24
[5-(6-хлор-1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід етансульфонової кислоти	8	40
N-((5-(4-ціано-2-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	167	39
N-((5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	42	31
N-(циклопропіл(5-(4-(трифторметокси)феніл)-піридин-3-іл)метил)-етансульфонамід	110	20
N-((5-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	22	21
N-(циклопропіл(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід	5	39
2-хлор-4-[5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин-3-іл]-бензонітрил	12	64

Таблиця 1

## Інгібуюча активність сполук

Сполука	Секреція альдостерону клітинами IC <sub>50</sub> (нМ)	Секреція кортизолу клітинами (інгібування у % при 1 мкМ)
{[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-(2-гідроксиетил)-амід етансульфонової кислоти	20	51
{[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-ізобутиламід етансульфонової кислоти	98	35
N-(2-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонамід	99	66
N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)-піридин-3-іл)(4-фторфеніл)-метил)етансульфонамід	121	23
N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл)циклопропіл)-етансульфонамід	3	75

Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити одночасно щонайменше з одним іншим терапевтичним засобом, або до або після його введення. Сполуку, запропоновану в даному винаході, можна вводити окремо, таким же або іншим шляхом введення, або разом в одній і тій же фармацевтичній композиції.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до продукту, що містить сполуку будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб, у вигляді об'єднаного препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування. В одному варіанті втілення лікуванням є лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1. Продукти, що поставляються у вигляді комбінованого препарату, містять композицію, що включає сполуку будь-якої з формул I' та I-VI або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб в одній і тій же фармацевтичній композиції, або сполуку формул I-VI та інший терапевтичний засіб (засоби) в окремих формах, наприклад, у формі набору.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятну сіль та інший терапевтичний засіб. Фармацевтична композиція необов'язково може включати фармацевтично прийнятний інертний наповнювач, описаний вище.

В одному варіанті втілення даний винахід відноситься до набору, що включає дві або більшу кількість окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку формул I-VII. В одному варіанті втілення набір включає пристосування для роздільного зберігання зазначених композицій, таке як контейнер, розділений флакон або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є блістерне упакування, яке звичайно використовують для упаковки таблеток, капсул тощо.

Набір, запропонований в даному винаході, можна застосовувати для введення різних дозованих форм, наприклад, перорально та парентерально, для введення окремих композицій з різними інтервалами, або для запобігання змішування окремих композицій однієї з іншою. Щоб сприяти слідуванню пацієнтом режиму лікування, набір, запропонований в даному винаході, звичайно включає настанову щодо введення.

В комбінованій терапії, запропонованій в даному винаході, сполука, запропонована в даному винаході, та інший терапевтичний засіб можуть бути виготовлені та/або приготовлені одним і тим же або різними виробниками. Крім того, сполука, запропонована в даному винаході, та інший терапевтичний засіб можуть бути об'єднані в комбінованому засобі: (i) до передачі комбінованого продукту лікарям (наприклад, у випадку набору, що включає сполуку, запропоновану в даному винаході, та інший терапевтичний засіб); (ii) самими лікарями (або під керівництвом лікаря) незадовго до введення; (iii) в самому пацієнті, наприклад, під час послідовного введення сполуки, запропонованої в даному винаході, та іншого терапевтичного засобу.

У відповідності з цим даний винахід відноситься до застосування сполуки формул I-VII для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, де лікарський засіб приготовлений для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також

відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, де лікарський засіб приготовлений для введення разом із сполукою формул I-VII.

Даний винахід також відноситься до сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, у якому сполука формул I' або I-VII приготовлена для введення разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, у якому інший терапевтичний засіб приготовлений для введення разом із сполукою будь-якої з формул I' та I-VII. Даний винахід також відноситься до сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі, призначеної для застосування у способі лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, у якому сполуку формул I' або I-VII вводять разом з іншим терапевтичним засобом. Даний винахід також відноситься до іншого терапевтичного засобу, призначеного для застосування в способі лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, у якому інший терапевтичний засіб вводять разом із сполукою будь-якої з формул I' та I-VII.

Даний винахід також відноситься до застосування сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили інший терапевтичний засіб. Даний винахід також відноситься до застосування іншого терапевтичного засобу для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану, опосередкованого альдостеронсинтазою та/або CYP11B1, при якому пацієнту попередньо (наприклад, не пізніше, ніж за 24 год.) вводили сполуку будь-якої з формул I' та I-VII.

В одному варіанті втілення інший терапевтичний засіб вибрано з групи, що включає такі як: інгібітор HMG-Co-A редуктази, антагоніст ангіотензинового рецептору II, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ), блокатор кальцієвих каналів (БКК), подвійний інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту/нейтральної ендопептидази (АКФ/НЭП), антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик АроА-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептору, блокатор ендотелінового рецептору або інгібітор CЕТР.

У ще одному варіанті втілення даний винахід щонайменше частково відноситься до способів, у яких сполуку, запропоновану в даному винаході (наприклад, сполуку будь-якої з формул I' та I-VII або сполуку, іншим чином описану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль) вводять в комбінації із другим засобом.

Термін "в комбінації з" другим засобом або препаратом включає сумісне введення сполуки, запропонованої в даному винаході (наприклад, сполуки будь-якої з формул I' та I-VII або сполуки, іншим чином описаної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі), разом із другим засобом або препаратом, спочатку введення сполуки, запропонованої в даному винаході, а потім введення другого засобу або препарату або спочатку введення другого засобу або препарату, а потім введення сполуки, запропонованої в даному винаході.

Термін "другий засіб" включає будь-який засіб, який відомий в даній галузі техніки для лікування, попередження або ослаблення симптомів захворювання або порушення, описаного в даному винаході, наприклад, порушення, зв'язаного з альдостеронсинтазою, такого як, наприклад, гіпокаліємія, гіпертензія, хвороба Конна, ниркова недостатність, особливо хронічна ниркова недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром Х, ожиріння, нефропатія, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, серцево-судинні захворювання, ниркова дисфункція, захворювання печінки, цереброваскулярні захворювання, захворювання судин, ретинопатія, невропатія, інсулінопатія, набряк, ендотеліальна дисфункція, барорецепторна дисфункція, мігрень, головні болі, серцева недостатність, така як застійна серцева недостатність, аритмія, діастолічна дисфункція, діастолічна дисфункція лівого

шлуночку, діастолічна серцева недостатність, порушене діастолічне наповнення, систолічна дисфункція, ішемія, гіпертрофічна кардіоміопатія, раптова серцева смерть, міокардіальний та судинний фіброз, порушення релаксації артерій, некротичні ураження міокарда, ураження судин, інфаркт міокарда, гіпертрофія лівого шлуночку, зменшена фракція викиду, ураження

5

серця, гіпертрофія стінки судини, потовщення ендотелію та фібриноїдний некроз коронарних артерій. Крім того, другим засобом може бути будь-який засіб, сприятливий для пацієнта при введенні в комбінації із введенням сполуки, запропонованої в даному винаході.

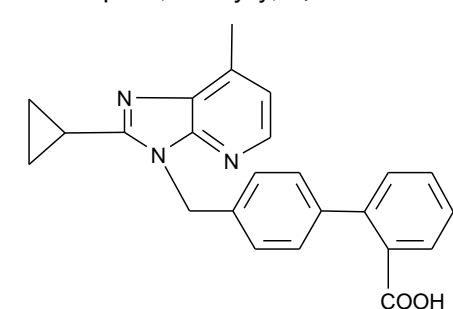
10

Приклади других засобів включають інгібітори HMG-Co-A редуктази, антагоністи ангіотензинового рецептору II, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ), блокатори кальцієвих каналів (БКК), подвійні інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту/нейтральної ендопептидази (АКФ/НЕП), антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, діуретики, міметики АроА-I, протидіабетичні засоби, засоби, що зменшують ожиріння, блокатори альдостеронового рецептору, блокатори ендотелінового рецептору та інгібітори СЕТР.

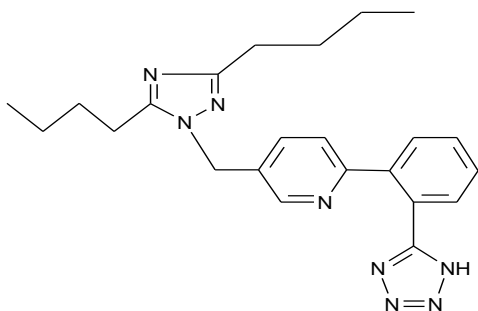
15

Антагоніст ангіотензинового рецептору II або його фармацевтично прийнятна сіль означає активні інгредієнти, які зв'язуються з підтипом  $AT_1$  рецептору ангіотензину II, але не приводять до активації рецептору. Внаслідок інгібування рецептору  $AT_1$  ці антагоністи можна, наприклад, використовувати як гіпотензивні засоби або для лікування застійної серцевої недостатності.

20

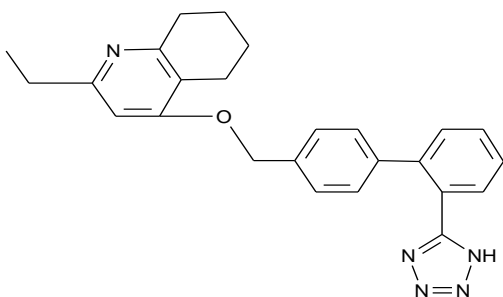


сполуку, що позначають як SC-52458, наступної формули



25

та сполуку, що позначають як ZD-8731, наступної формули



або у кожному випадку її фармацевтично прийнятна сіль.

Кращими антагоністами рецептору  $AT_1$  є такі засоби, які є у продажу, найбільш кращим є валсартан або його фармацевтично прийнятна сіль.

30

Термін "інгібітори HMG-Co-A редуктази" (що також називаються інгібіторами бета-гідроксибета-метилглутарил-кофермента-A редуктази) включає активні засоби, які можна

використовувати для зниження вмісту ліпідів, включаючи холестерин, у крові. Приклади включають аторвастатин, церивастатин, компактин, далвастатин, дигідрокомпактин, флуіндостатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, мевастатин, правастатин, ривастатин, симвастатин та велостатин або їх фармацевтично прийнятні солі.

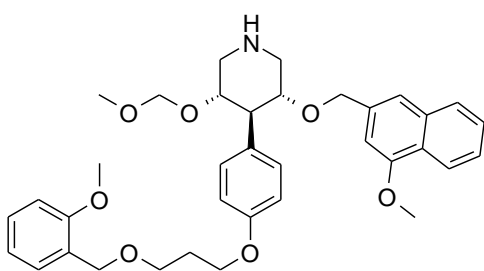
Термін "інгібітор АСЕ" (що також називаються інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту) включає молекули, які перешкоджають ферментативному перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. Такі сполуки можна використовувати для регулювання артеріального тиску та для лікування застійної серцевої недостатності. Приклади включають алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, енаприлат, фозиноприл, імідаприл, лізиноприл, мовелтоприл, периндоприл, хінаприл, раміприл, спіраприл, темокаприл та трандолаприл або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "блокатор кальцієвих каналів (CCB)" включає дигідропіридини (DHP) та сполуки, що не являють собою DHP (наприклад, CCB типу дилтіазему та типа верапамілу). Приклади включають амлодипін, фелодипін, ріозидин, ісрадіпін, лацидипін, нікардипін, ніфедипін, нігулдипін, нілудипін, німодипін, нісолдипін, нітрендипін та нівалдипін та краще, якщо він є представником сполук, що не являють собою DHP, вибраних з групи, що включає такі як: флунаризин, преніламін, дилтіазем, фендилін, галлопаміл, мібефрадил, аніпаміл, тіапаміл та верапаміл або їх фармацевтично прийнятні солі. CCB можна використовувати як гіпотензивні, протистенокардитичні або протиаритмічні лікарські засоби.

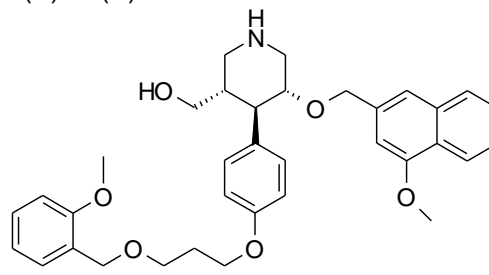
Термін "подвійний інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту/нейтральної ендопептидази (АСЕ/NEP)" включає омапатрилат (див. EP 629627), фазидотрил або фазидотрилат або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "антагоніст ендотеліну" включає босентан (див. EP 526708 A), тезосентан (див. WO 96/19459) або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "інгібітор реніну" включає дитекірен (хімічна назва: [1S-[1R\*,2R\*,4R\*(1R\*,2R\*)]]-1-[(1,1-диметилетокси)карбоніл]-L-проліл-L-фенілаланіл-N-[2-гідрокси-5-метил-1-(2-метилпропіл)-4-[[2-метил-1-[(2-піридинілметил)аміно]карбоніл]бутил]аміно]карбоніл]гексил]-N-альфа-метил-L-гістидинамід); терлакірен (хімічна назва: [R-(R\*,S\*)]-N-(4-морфолінілкарбоніл)-L-фенілаланіл-N-[1-(циклогексилметил)-2-гідрокси-3-(1-метилетокси)-3-оксoproпіл]-S-метил-L-цистеїнамід); та занкірен (хімічна назва: [1S-[1R\*[R\*(R\*)],2S\*,3R\*]]-N-[1-(циклогексилметил)-2,3-дигідрокси-5-метилгексил]-альфа-[[2-[(4-метил-1-піперазиніл)сульфоніл]метил]-1-оксо-3-фенілпропіл]-аміно]-4-триазолпропанамід) або їх гідрохлориди, або SPP630, SPP635 та SPP800, розроблені фірмою Speedel, або RO 66-1132 та RO 66-1168 формули (A) та (B):



(A)



(B)

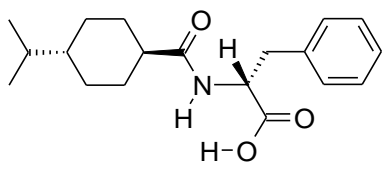
або їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "аліскірен", якщо він спеціально не визначений, означає і вільну основу і її сіль, переважно її фармацевтично прийнятну сіль, найбільш краще її геміфумарат.

Термін "діуретик" включає похідні тіазиду (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, метилклотіазид та хлорталідон).

Термін "міметик АроА-I" включає пептиди D4F (наприклад, формули D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

Термін "протидіабетичний засіб" включає засоби, що посилюють секрецію інсуліну, які стимулюють секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами панкреатичних островків. Приклади включають похідні бігуаніду (наприклад, метформін), сульфонілсечовини (СМ) (наприклад, толбутамід, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, 4-хлор-N-[(1-піролідиніламіно)карбоніл]-бензолсульфонамід (глікопірамід), глібенкламід (глібурид), гліклазид, 1-бутил-3-метанілілсечовина, карбутамід, глібонурид, гліпізид, гліхідон, глізоксепід, глібутіазол, глібузол, глігексамід, глімідин, гліпінамід, фенбутамід та толілцикламід) або їх фармацевтично прийнятні солі. Інші приклади включають похідні фенілаланіну (наприклад, натеглілід [N-(транс-4-ізопропілциклогексилкарбоніл)-D-фенілаланін] (див. EP 196222 та EP 526171) формули



репаглінід [(S)-2-етокси-4-{2-[[3-метил-1-[2-(1-піперидиніл)феніл]бутил]аміно]-2-оксоетил}бензойна кислота] (див. EP 589874, EP 147850 A2, зокрема, в прикладі 11 на стор. 61, та в EP 207331 A1); дигідрат (2S)-2-бензил-3-(цис-гексагідро-2-ізоіндолінілкарбоніл)-пропіонату кальцію (наприклад, мітиглінід (див. EP 507534)) та гліменірид (див. EP 31058). Інші приклади включають інгібітори DPP-IV, агоністи GLP-1 та GLP-1.

DPP-IV забезпечує інактивацію GLP-1. Точніше, DPP-IV забезпечує вироблення антагоністу рецептору GLP-1 та тим самим зменшує тривалість фізіологічної реакції на GLP-1. GLP-1 є основним стимулятором секреції інсуліну підшлунковою залозою та робить безпосередній сприятливий вплив на видалення глюкози.

Інгібітор DPP-IV може бути пептидним або, переважно, непептидним. Інгібітори DPP-IV, у кожному випадку у загальному вигляді та зокрема розкриті, наприклад, у WO 98/19998, DE 19616486 A1, WO 00/34241 та WO 95/15309, у кожному випадку, зокрема, у змісті пунктів формули винаходу, що відносяться до сполук, в кінцевих продуктах робочих прикладів, кінцеві продукти, фармацевтичні препарати та формули винаходу включені в даний винахід як посилання на ці публікації. Кращими є ті сполуки, які спеціально розкриті у прикладі 3 у WO 98/19998 та у прикладі 1 у WO 00/34241 відповідно.

GLP-1 є інсулінотропним білком, який описаний, наприклад, в публікації W.E. Schmidt et al. in *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 та в US 5705483.

Термін "агоністи GLP-1" при використанні в даному винаході означає варіанти та аналоги GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, які розкриті, зокрема, у US 5120712, US 5118666, US 5512549, WO 91/11457 та у публікації C. Orskov et al in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Термін "агоністи GLP-1" переважно включає такі сполуки, як GLP-1(7-37), у якому амідний фрагмент з кінцевою карбоксигрупою в Arg<sup>36</sup> замінений на Gly в положенні 37 молекули GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>, та його варіанти та аналоги, включаючи GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), D-GLN<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), ацетил-LYS<sup>9</sup>-GLP-1(7-37), LYS<sup>18</sup>-GLP-1(7-37) та, особливо, GLP-1(7-37)OH, VAL<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), GLY<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), THR<sup>8</sup>-GLP-1(7-37), MET<sup>8</sup>-GLP-1(7-37) та 4-імідазопропіоніл-GLP-1. Особлива перевага також віддається аналогу агоністу GLP - ексендину-4, описаному в публікації Greig et al in *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

У визначення "протидіабетичного засобу" також включені засоби, що посилюють чутливість до інсуліну, які відновлюють порушену здатність інсулінового рецептору знижувати резистентність до інсуліну та тому підвищують чутливість до інсуліну. Приклади включають маючі гіпоглікемічну здатність похідні тіазолідиніону (наприклад, глітазон, (S)-((3,4-дигідро-2-(фенілметил)-2H-1-бензопіран-6-іл)метилтіазолідин-2,4-діон (енглітазон), 5-{[4-(3-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-1-оксопропіл)-феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (дарглітазон), 5-{[4-(1-метилциклогексил)метокси]-феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (циглітазон), 5-{[4-(2-(1-індоліл)етокси)феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (DRF2189), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-етокси]}бензил}-тіазолідин-2,4-діон (BM-13,1246), 5-(2-нафтилсульфоніл)-тіазолідин-2,4-діон (AY-31637), біс{4-[(2,4-діоксо-5-тіазолідиніл)-метил]феніл}метан (YM268), 5-{4-[2-(5-метил-2-феніл-4-оксазоліл)-2-гідроксіетокси]}бензил}-тіазолідин-2,4-діон (AD-5075), 5-{4-(1-феніл-1-циклопропанкарбоніламіно)-бензил}-тіазолідин-2,4-діон (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етокси)феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл-5-фенілсульфонілтіазолідин-2,4-діон, 5-[3-(4-хлорфеніл)]-2-пропініл-5-(4-фторфенілсульфоніл)тіазолідин-2,4-діон, 5-{[4-(2-(метил-2-піридиніламіно)-етокси)феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (розиглітазон), 5-{[4-(2-(5-етил-2-піридил)етокси)феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (піоглітазон), 5-{[4-((3,4-дигідро-6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметил-2H-1-бензопіран-2-іл)метокси)-феніл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (троглітазон), 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталін-2-ілметил]-тіазолідин-2,4-діон (MCC555), 5-{[2-(2-нафтил)-бензоксазол-5-іл]-метил}-тіазолідин-2,4-діон (T-174) та 5-(2,4-діоксотіазолідин-5-ілметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамід (KRP297)).

Інші протидіабетичні засоби включають модулятори шляхів передачі сигналів для інсуліну, такі як інгібітори протеїнтирозинфосфатаз (PTPases), протидіабетичні сполуки-міметики невеликих молекул та інгібітори глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферази (GFAT); сполуки, що впливають на порушену регуляцію продукування глюкози в печінці, такі як інгібітори глюкозо-6-фосфатази (G6Pase), інгібітори фруктозо-1,6-бісфосфатази (F-1,6-Bpase), інгібітори глікогенфосфорилази (GP), антагоністи глюкагонового рецептору та інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикінази (PEPCK); інгібітори піруватдегідрогеназикінази (PDHK);

інгібітори вивільнення шлунку; інсулін; інгібітори GSK-3; агоністи ретиноїдного рецептору X (RXR); агоністи бета-3 AR; агоністи роз'єднуючих білків (UCP); агоністи PPAR $\gamma$  неглітазонового типу; подвійні агоністи PPAR $\alpha$ /PPAR $\gamma$ ; протидіабетичні сполуки, що містять ванадій; інкретинові гормони, такі як глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та агоністи GLP-1; антагоністи імідазолінового рецептору бета-клітин; міглітол; та  $\alpha_2$ -адренергічні антагоністи та їх фармацевтично прийнятні солі.

Термін "засіб, що зменшує ожиріння" включає інгібітори ліпази (наприклад, орлістат) та засоби пригнічення апетиту (наприклад, сибутрамін та фентермін).

Термін "блокатор альдостеронового рецептору" включає спіронолактон та еплеренон.

Термін "блокатор ендотелінового рецептору" включає босентан.

Термін "інгібітор CETP" означає сполуку, яка інгібує білок переносу холестерилового ефіру (CETP), що опосередковує перенос різних складних ефірів холестерину та тригліцеридів від ЛВГ (ліпопротеїни високої густини) до ЛНГ (ліпопротеїни низької густини) та ЛДНГ (ліпопротеїни дуже низької густини). Таке інгібування активності CETP спеціалісти в даній галузі техніки легко визначають за допомогою стандартних методик аналізу (див., наприклад, патент U.S. No. 6140343). Приклади включають сполуки, розкриті в патентах U.S. No. 6140343 та U.S. No. 6197786 (наприклад, етиловий ефір [2R, 4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)-метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти (торцетрапіб); сполуки, розкриті в патенті U.S. No. 6723752 (наприклад, (2R)-3-[[3-(4-хлор-3-етилфенокси)-феніл]-[[3-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-феніл]-метил]-аміно]-1,1,1-трифтор-2-пропанол); сполуки, розкриті в заявці на патент U.S. No. 10/807838; похідні поліпептидів, розкриті в патенті U.S. No. 5512548; похідні розенолактону та фосфат-вмісні аналоги складного ефіру холестерину, описані у публікації J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996) та Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996) відповідно. Крім того, інгібітори CETP також включають розкриті у WO2000/017165, WO2005/095409 та WO2005/097806.

Приклади здійснення даного винаходу

Загальні аббревіатури:

АЦН ацетонітрил

БНАФ рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

ВОС трет-бутилкарбоксигрупа

br широкий

БСА бичачий сироватковий альбумін

cPr циклопропіл

d дублет

dd дублет дублетів

ДХМ дихлорметан

ДІЕА діетилізопропіламін

ДІПА діізопропіламін

ДМЕ 1,4-диметоксиетан

ДМФА N, N-диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

EtOAc етилацетат

ІЕР іонізація електророзпиленням

EtOAc етилацетат

год. година(и)

ВЕРХ вискоєфективна рідинна хроматографія

МСВР: мас-спектрометрія високого розділення

ІЧ інфрачервона спектроскопія

ІПС ізопропіловий спирт

КОТМС триметилсиланолат калію

LCMS рідинна хроматографія та мас-спектрометрія

MeOH метанол

МС мас-спектрометрія

МВ мікрохвильове випромінювання

m мультиплет

хвил. хвилина(и)

мл мілілітр (мілілітри)

m/z співвідношення маси до заряду

ЯМР ядерний магнітний резонанс

част./млн частин на мільйон

рац рацемічний

s синглет

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  дихлор[1,1'-фероценілбіс(дифенілфосфін)]-паладій(II)дихлорметан

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид

5  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)

s-PHOS 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0)

t триплет

TEA триетиламін

10 ТФК трифтороцтова кислота

ТГФ тетрагідрофуран

ТШХ тонкошарова хроматографія

RT кімнатна температура

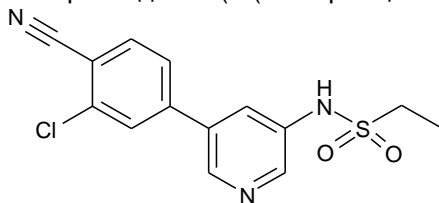
НРХ надкритична рідинна хроматографія

15 Приведені нижче приклади призначені для ілюстрації даного винаходу та їх не слід вважати обмежувачими. Температури вказані в градусах стоградусної шкали. Якщо не зазначено зворотно, всі випарювання проводять при зниженому тиску, переважно при тиску, приблизно рівному від 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру кінцевих продуктів, проміжних продуктів та вихідних речовин підтверджують за допомогою стандартних аналітичних методів, наприклад, за допомогою мікроаналізу та спектроскопічних методів, наприклад, МС, ІЧ, ЯМР. Використані аббревіатури є такими, як прийнято в даній галузі техніки.

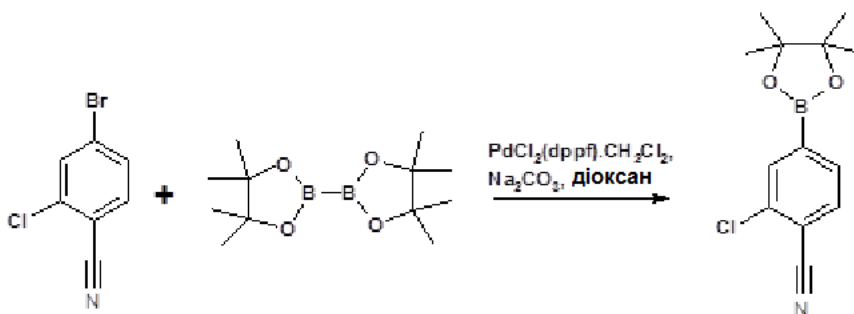
20 Всі вихідні речовини, структурні фрагменти, реагенти, кислоти, основи, дегідратуючі реагенти, розчинники та каталізатори, що використовуються для синтезу сполук, запропонованих в даному винаході, є у продажу або їх можна отримати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалістам із загальною підготовкою в даній галузі техніки (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Крім того, сполуки, запропоновані у даному винаході, можна отримати за методиками органічного синтезу, відомими спеціалістам із загальною підготовкою в даній галузі техніки, приведеними в представлених нижче прикладах.

30 Приклади

Приклад 1: N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід



Стадія 1: Синтез 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу

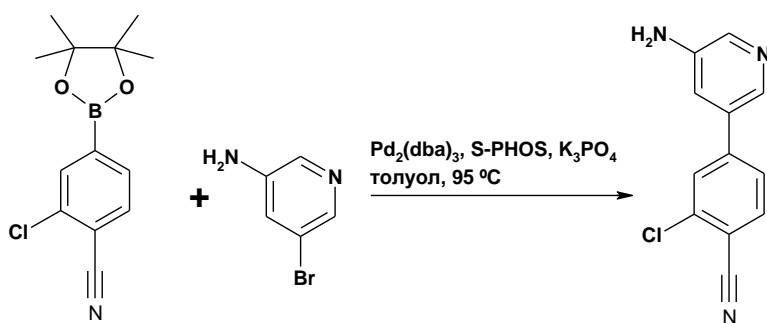


35

Суміш 4-бром-2-хлорбензонітрилу (15 г, 69,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (17,60 г, 69,3 ммоль), ацетату калію (13,60 г, 139 ммоль) та адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,83 г, 3,46 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) нагрівали при 80 °C впродовж 4,5 год. Після фільтрування та концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та змішували з целітом. Після концентрування залишок завантажували в колонку (120 г Isco) та екстрагували сумішшю етилацетат/гептан (об./об., 0 %-5 %) та отримували безбарвну тверду речовину 16,4 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (s, 12H), 7,61 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H).

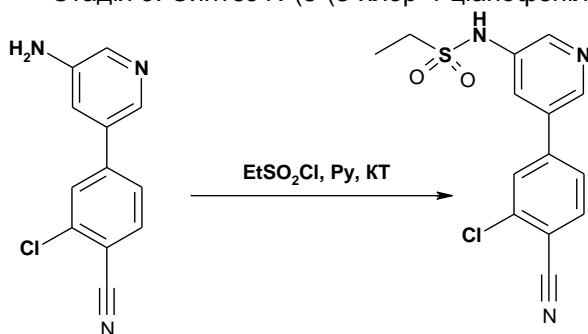
45 Стадія 2: Синтез 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу

45



(Загальна методика реакції сполучення Судзукі 1) суміш 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензонітрилу (1,32 г, 5 ммоль), 5-бромпіридин-3-іламіну (865 мг, 5 ммоль), s-PHOS (103 мг, 0,25 ммоль), фосфату калію (2,12 г, 10 ммоль) та  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (41,2 мг, 0,1 ммоль) в толуолі (20 мл) нагрівали при 95 °C впродовж ночі (18 год.). Після фільтрування та концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та змішували з целітом. Після концентрування залишок завантажували в колонку (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 1 % - 3,5 %) та отримували світло-коричневу тверду речовину (500 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,82 (brs, 2H), 7,11 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 7,55 (dd,  $J=2$  Гц, 8 Гц, 1H), 7,69 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=2$  Гц, 1H).

Стадія 3: Синтез N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід



(Загальна методика сульфонування 1) Етилсульфонілхлорид (77 мг, 0,6 ммоль, 4 екв.) по краплям додавали до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (34,5 мг, 0,15 ммоль, 1 екв.) в безводному піридині (1 мл) при 0 °C. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали за допомогою флеш-колонки (дихлорметан/метанол, об./об., 1 %-10 %) та отримували безбарвний продукт. ІЕР-МС  $m/z$ : 322,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 1,59 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H), 3,33-3,34 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

Зазначені нижче сполуки синтезували аналогічним чином:

(Загальна методика сульфонування 2): До розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмоль, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали похідну сульфону (1,1 екв.). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після аналізу аліквоти реакційної суміші за допомогою аналітичної РХ-МС, що вказує на закінчення реакції, реакційну суміш розбавляли етилацетатом та отриманий розчин промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Водну фазу (лужне середовище) піддавали зворотній екстракції етилацетатом. Об'єднану органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та фільтрували. Отриманий фільтрат концентрували у вакуумі та отримували неочищену речовину, яку очищали за допомогою:

- за допомогою системи ISCO флеш-хроматографії на колонці з силікагелем при елюванні сумішами дихлорметан/метанол.

- за допомогою препаративної ТШХ при елюванні сумішшю дихлорметан/метанол 95/5.

- або шляхом осадження в метанолі та фільтрування.

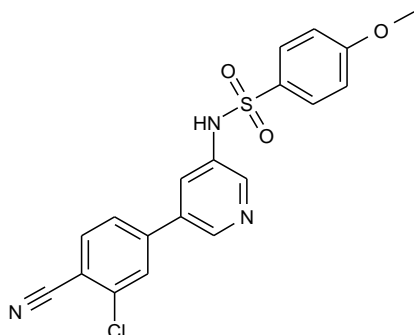
Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС та ЯМР.

Аналітична РХ-МС (система 1): Waters Acquity UPLC, тривалість процедури: 6,00 хвил., колонка Acquity 2,1×50 мм HSS T3 1,8 мкм. Розчинник А: вода + 3 мМ ацетат амонію + 0,05 % мурашина кислота (від 98 до 2 %), Розчинник В: ацетонітрил + 0,04 % мурашина кислота (від 2 до 98 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (система 2): 400 МГц Brucker Analytik GmbH, експерименти в  $\text{DMSO}-d_6$

$^1\text{H}$  ЯМР (система 3): 500 МГц Brucker BioSpin GmbH, експерименти в  $\text{DMSO}-d_6$

Приклад 2: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-метоксибензол-сульфонамід:

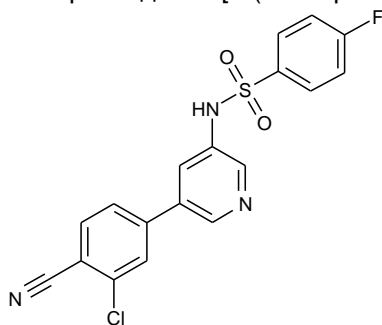


За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-метоксибензолсульфонілхлорид (19,8 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.).

5 Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г SiO<sub>2</sub>, швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елююванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-метоксибензол-сульфонамід (15 мг, чистота >95 %, вихід: 43 %).

10 Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС m/z: 400 [M+H]<sup>+</sup>, час утримання = 2,61 хвил., <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ част./млн 3,77 (s, 3 H) 7,02-7,06 (m, 2 H) 7,69-7,72 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,89 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=1,77 Гц, 1 H) 7,99 (d, J=1,64 Гц, 1 H) 8,06 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,27 (d, J=2,27 Гц, 1 H) 8,60 (d, J=1,89 Гц, 1 H) 10,58 (br. s., 1 H).

Приклад 3: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-фторбензол-сульфонамід:

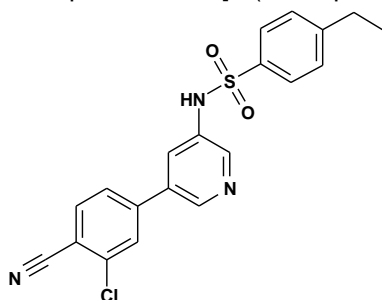


15 За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-фторбензолсульфонілхлорид (18,6 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.).

20 Продукт очищали шляхом осадження в метанолі та ліофілізували та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-фторбензолсульфонамід (13,5 мг, чистота > 95 %, вихід: 40 %).

Виділений продукт ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС m/z: 388 [M+H]<sup>+</sup>, час утримання = 2,29 хвил., <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ част./млн 7,38-7,44 (m, 3 H) 7,78 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 7,79-7,83 (m, 1 H) 7,83-7,90 (m, 2 H) 8,05 (d, J=1,53 Гц, 1 H) 8,10 (d, J=8,24 Гц, 1 H) 8,31 (d, J=2,44 Гц, 1 H) 8,69 (d, J=1,83 Гц, 1H) 10,78 (s, 1 H).

Приклад 4: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-етилбензол-сульфонамід:

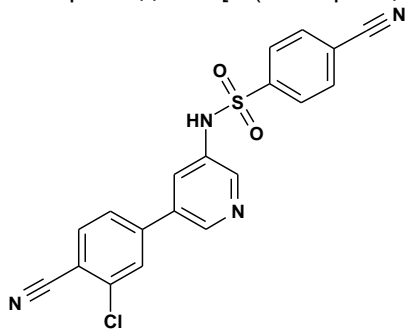


30 За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-етилбензолсульфонілхлорид (15,5 мкл, 96 мкмолей, 1,1 екв.).

Продукт очищали шляхом осадження в метанолі та ліофілізували та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-етилбензолсульфонамід (14,3 мг, чистота >95 %, вихід: 41,4 %).

Виділений продукт ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3):  
 5 ІЕР-МС  $m/z$ : 398  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,54 хвил.,  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  част./млн 1,14 (t,  $J=7,55$  Гц, 3 H) 2,63 (q,  $J=7,63$  Гц, 2 H) 7,39 (d,  $J=8,39$  Гц, 2 H) 7,71 (d,  $J=8,24$  Гц, 2 H) 7,76 (d,  $J=1,68$  Гц, 1 H) 7,77-7,78 (m, 1 H) 8,01 (d,  $J=1,53$  Гц, 1 H) 8,09 (d,  $J=8,09$  Гц, 1 H) 8,31 (d,  $J=2,44$  Гц, 1 H) 8,64 (d,  $J=1,68$  Гц, 1 H) 10,70 (br. s., 1 H).

Приклад 5: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-ціанобензол-сульфонамід:



10

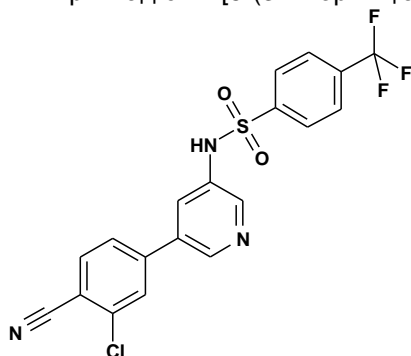
За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-ціанобензолсульфонілхлорид (19,3 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.).

Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ, пластину елюювали сумішшю  
 15 дихлорметан/метанол 95/5 та отримували (15,5 мг, чистота >95 %, вихід: 39,4 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС  $m/z$ : 395  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,20 хвил.,  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  част./млн 7,81 (d,  $J=8,09$  Гц, 1 H) 7,84 (br. s., 1 H) 7,94-7,97 (m, 2 H) 8,03-8,05 (m, 2 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,10 (d,  $J=8,24$  Гц, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 11,03 (br. s., 1 H).

20

Приклад 6: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-трифторметил-бензолсульфонамід:



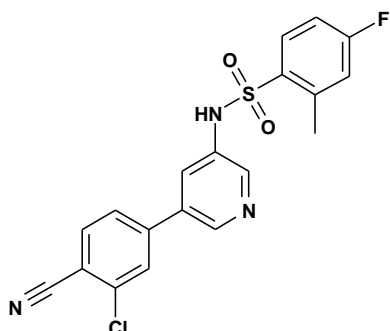
25

За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-трифторметил-бензолсульфонілхлорид (23,4 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.).  
 Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г  $SiO_2$ , швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елюванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-трифторметилбензолсульфонамід (15 мг, чистота >95 %, вихід: 40 %).

30

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС  $m/z$ : 438  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,57 хвил.,  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  част./млн 7,80 (dd,  $J=8,24, 1,53$  Гц, 1 H) 7,82 (d,  $J=1,98$  Гц, 1 H) 7,93-7,98 (m, 2 H) 7,98-8,03 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,09 (d,  $J=8,09$  Гц, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 11,00 (br. s., 1 H).

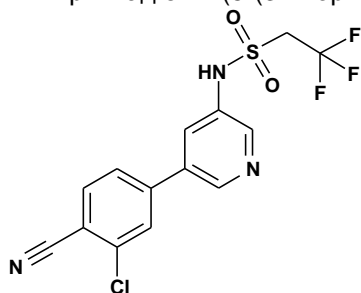
Приклад 7: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-фтор-2-метил-бензолсульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-фтор-2-метилбензолсульфонілхлорид (14 мкл, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Продукт очищали шляхом осадження в метанолі та ліофілізували та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-фтор-2-метилбензолсульфонамід (17 мг, чистота >95 %, вихід: 48,7 %).

Виділений продукт ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС  $m/z$ : 402  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,44 хвил.,  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  част./млн 2,61 (s, 3 H) 7,17-7,23 (m, 1 H) 7,30 (dd,  $J=9,92, 2,14$  Гц, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 (dd,  $J=8,09, 1,68$  Гц, 1 H) 7,99 (d,  $J=1,53$  Гц, 1 H) 8,01 (d,  $J=5,80$  Гц, 1 H) 8,09 (d,  $J=8,24$  Гц, 1 H) 8,33 (d,  $J=2,14$  Гц, 1 H) 8,60 (br. s., 1 H) 10,94 (br. s., 1 H).

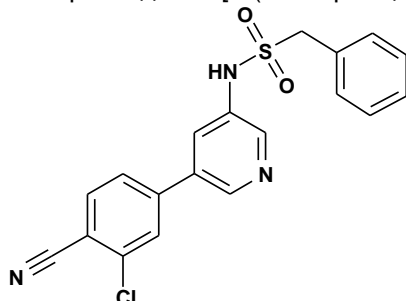
Приклад 8: N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифтор-етансульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 2,2,2-трифторетансульфонілхлорид (10,6 мкл, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ, пластину елювали сумішшю дихлорметан/метанол 95/5 та отримували N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетансульфонамід (9 мг, чистота >95 %, вихід: 27,6 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС  $m/z$ : 376  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,10 хвил.,  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  част./млн 4,75 (q,  $J=9,66$  Гц, 2 H) 7,87-7,91 (m, 2 H) 8,11-8,14 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,46 (d,  $J=2,44$  Гц, 1 H) 8,74 (d,  $J=1,83$  Гц, 1 H) 10,94 (br. s., 1 H).

Приклад 9: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-1-фенілметан-сульфонамід:

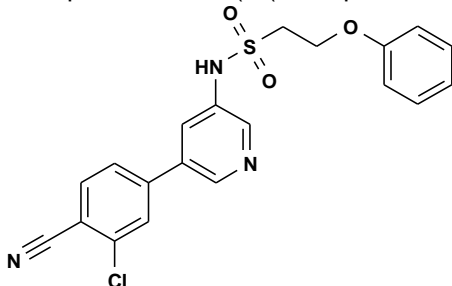


За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали альфа-толуолсульфонілхлорид (18,3 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г  $SiO_2$ , швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елюванні сумішами

дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-1-фенілметан-сульфонамід (14,3 мг, чистота >95 %, вихід: 42,8 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС  $m/z$ : 384  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,22 хвил.,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 4,65 (s, 2 H) 7,29-7,32 (m, 5 H) 7,63 (t,  $J=2,21$  Гц, 1 H) 7,76 (dd,  $J=8,15$ , 1,71 Гц, 1 H) 8,00 (d,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 8,09 (d,  $J=8,21$  Гц, 1 H) 8,35 (d,  $J=2,53$  Гц, 1 H) 8,61 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 10,24 (br. s., 1 H).

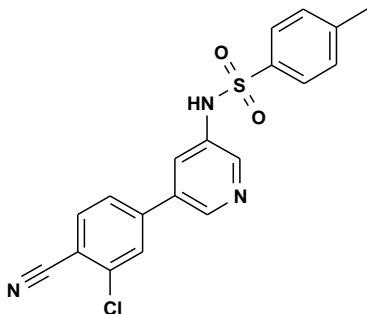
Приклад 10: N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2-феноксietан-сульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 2-феноксietансульфонілхлорид (21,14 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ, пластину елюювали сумішшю дихлорметан/метанол 95/5 та отримували N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2-феноксietансульфонамід (8,1 мг, чистота >95 %, вихід: 22,5 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС  $m/z$ : 414  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,32 хвил.,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 3,73 (t,  $J=5,43$  Гц, 2 H) 4,31 (t,  $J=5,49$  Гц, 2 H) 6,75-6,80 (m, 2 H) 6,89 (t,  $J=7,33$  Гц, 1 H) 7,18-7,24 (m, 2 H) 7,77 (dd,  $J=8,08$ , 1,77 Гц, 1 H) 7,83 (t,  $J=2,27$  Гц, 1 H) 8,00 (d,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 8,07 (d,  $J=8,21$  Гц, 1 H) 8,45 (d,  $J=2,40$  Гц, 1 H) 8,62 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 10,38 (br. s., 1 H).

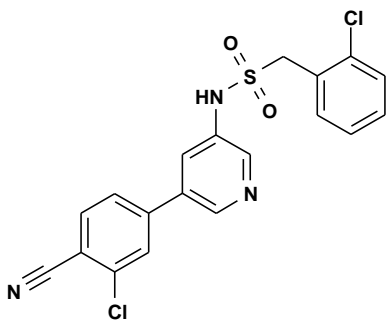
Приклад 11: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-метилбензол-сульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали 4-метилбензолсульфонілхлорид (18,3 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г  $SiO_2$ , швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елюванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-4-метилбензол-сульфонамід (14,8 мг, чистота >95 %, вихід: 44,3 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС  $m/z$ : 384  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,35 мин,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 2,32 (s, 3 H) 7,31-7,36 (m, 2 H) 7,64-7,68 (m, 2 H) 7,73 (d,  $J=1,64$  Гц, 1 H) 7,75 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 7,99 (d,  $J=1,52$  Гц, 1 H) 8,07 (d,  $J=8,21$  Гц, 1 H) 8,28 (d,  $J=2,27$  Гц, 1 H) 8,62 (d,  $J=1,77$  Гц, 1 H) 10,64 (br. s., 1 H).

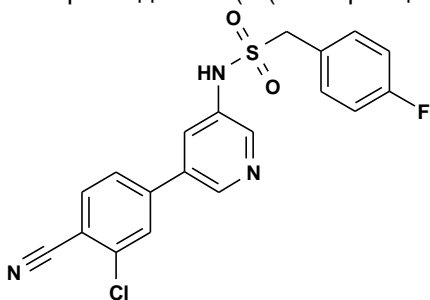
Приклад 12: N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорфеніл)-метансульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали (2-хлорфеніл)-метансульфонілхлорид (21,6 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г SiO<sub>2</sub>, швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елюванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-1-(2-хлорфеніл)-метансульфонамід (15,1 мг, чистота >95 %, вихід: 41,5 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС m/z: 418 [M+H]<sup>+</sup>, час утримання = 2,34 хвил., <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ част./млн 4,80 (s, 2 H) 7,30-7,32 (m, 2 H) 7,37-7,39 (m, 1 H) 7,47-7,49 (m, 1 H) 7,69 (t, J=2,27 Гц, 1 H) 7,75 (dd, J=8,08, 1,77 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=1,77 Гц, 1 H) 8,09 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,37 (d, J=2,53 Гц, 1 H) 8,61 (d, J=1,89 Гц, 1 H) 10,50 (br. s., 1 H).

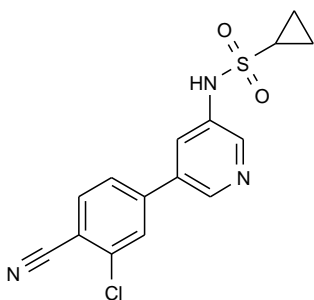
Приклад 13: N-[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-1-(4-фторфеніл)-метансульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали (4-фторфеніл)-метансульфонілхлорид (20 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г SiO<sub>2</sub>, швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елюванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-1-(4-фторфеніл)-метансульфонамід (8,2 мг, чистота >95 %, вихід: 23,4 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС m/z: 402 [M+H]<sup>+</sup>, час утримання = 2,24 хвил., <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ част./млн 4,67 (s, 2 H) 7,09-7,16 (m, 2 H) 7,29-7,37 (m, 2 H) 7,66 (t, J=2,27 Гц, 1 H) 7,78 (dd, J=8,15, 1,71 Гц, 1 H) 8,02 (d, J=1,64 Гц, 1 H) 8,09 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,34 (d, J=2,40 Гц, 1 H) 8,61 (d, J=2,02 Гц, 1 H) 10,24 (br. s., 1 H).

Приклад 14: [5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-амід циклопропан-сульфонової кислоти:

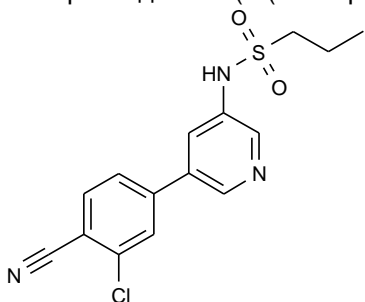


За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали циклопропансульфонілхлорид (9,8 мкл, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на

нормальній фазі (4 г SiO<sub>2</sub>, швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елююванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували [5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-амід циклопропан-сульфонової кислоти (8,5 мг, чистота >95 %, вихід: 29,2 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС  $m/z$ : 334  $[M+H]^+$ , час утримання = 1,90 хвил., <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 0,93-0,99 (m, 4 Н) 2,80-2,85 (m, 1 Н) 7,84 (dd,  $J=8,08$ , 1,64 Гц, 1 Н) 7,89 (t,  $J=2,21$  Гц, 1 Н) 8,08 (d,  $J=8,08$  Гц, 1 Н) 8,10 (s, 1 Н) 8,48 (d,  $J=2,40$  Гц, 1 Н) 8,70 (d,  $J=1,89$  Гц, 1 Н) 10,15 (br. s., 1 Н).

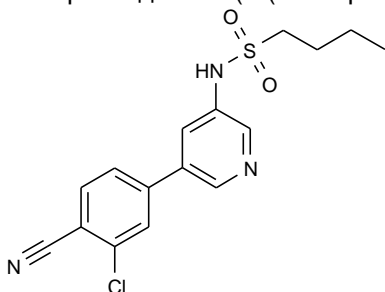
Приклад 15: N-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-1-сульфонамід:



За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали пропан-1-сульфонілхлорид (10,8 мкл, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Неочищений продукт очищали за допомогою системи Isco Combiflash® Companion™ флеш-хроматографії на нормальній фазі (4 г SiO<sub>2</sub>, швидкість потоку 18 мл/хвил.), при елююванні сумішами дихлорметан/метанол та отримували N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-1-сульфонамід (13,6 мг, чистота >95 %, вихід: 46,5 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 2): ІЕР-МС  $m/z$ : 336  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,02 хвил., <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 0,92 (t,  $J=7,39$  Гц, 3 Н) 1,62-1,69 (m, 2 Н) 2,90-2,94 (m, 2 Н) 7,62 (t,  $J=2,27$  Гц, 1 Н) 7,76 (dd,  $J=8,15$ , 1,71 Гц, 1 Н) 7,98 (d,  $J=1,39$  Гц, 1 Н) 8,03 (d,  $J=8,21$  Гц, 1 Н) 8,20 (d,  $J=2,40$  Гц, 1 Н) 8,28 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 Н) 10,12 (br. s., 1 Н).

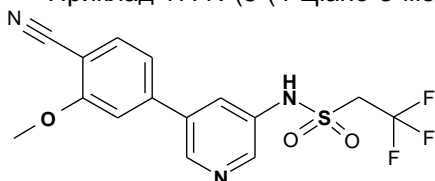
Приклад 16: N-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутан-1-сульфонамід:



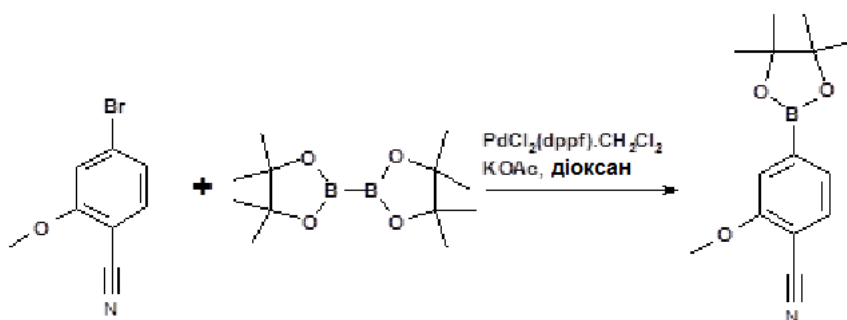
За загальною методикою сульфонування 2, описаною у прикладі 1, до розчину 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (20 мг, 87 мкмолей, 1 екв.) в безводному піридині (500 мкл) додавали бутан-1-сульфонілхлорид (12,4 мг, 96 мкмолей, 1,1 екв.). Продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ, пластину елюювали сумішшю дихлорметан/метанол 95/5 та отримували N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутан-1-сульфонамід (14,2 мг, чистота >95 %, вихід: 46,6 %).

Виділений продукт ліофілізували та ідентифікували за допомогою РХ-МС (система 1) та ЯМР (система 3): ІЕР-МС  $m/z$ : 350  $[M+H]^+$ , час утримання = 2,21 хвил., <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  част./млн 0,84 (t,  $J=7,32$  Гц, 3 Н) 1,33-1,41 (m, 2 Н) 1,63-1,70 (m, 2 Н) 3,24 (t,  $J=7,72$  Гц, 2 Н) 7,84-7,88 (m, 2 Н) 8,12 (d,  $J=8,09$  Гц, 1 Н) 8,11 (d,  $J=1,68$  Гц, 1 Н) 8,48 (d,  $J=2,44$  Гц, 1 Н) 8,70 (d,  $J=1,83$  Гц, 1 Н) 10,24 (br. s., 1 Н).

Приклад 17: N-(5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифтор-етансульфонамід:

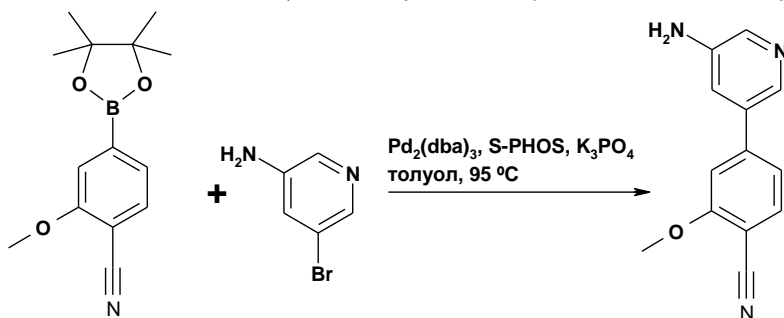


## Стадія 1: Синтез 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу



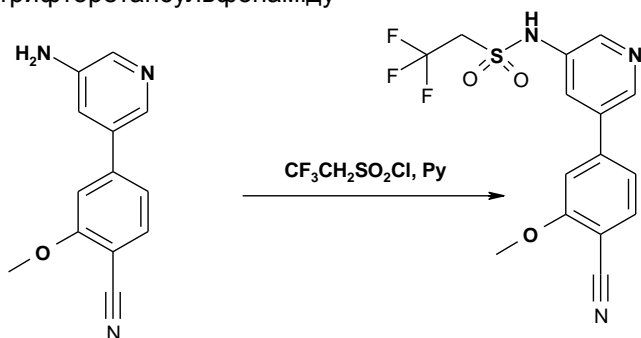
Суміш 4-бром-2-метоксибензонітрилу (1 г, 4,72 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-  
 5 бі(1,3,2-діоксаборолану) (1,198 г, 4,72 ммоль), ацетату калію (0,926 г, 9,43 ммоль) та адукту  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,193 г, 0,236 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл, сухий) нагрівали при 80 °C  
 впродовж 5 год. Цю суміш концентрували та залишок очищали за допомогою колонки Isco  
 (етилацетат - гептан, об./об., 10 % -20 %) та отримували безбарвну тверду речовину (850 мг). <sup>1</sup>H  
 ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35 (s, 12H), 3,97 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,42 (d,  
 10 J=7,5 Гц, 1H).

## Стадія 2: Синтез 4-(5-амінопіридин-3-іл)-2-метоксибензонітрилу



В цьому випадку використовували загальну методику реакції сполучення Судзукі 1, описану  
 в прикладі 1, без модифікації. ІЕР (M+H) 226,1.

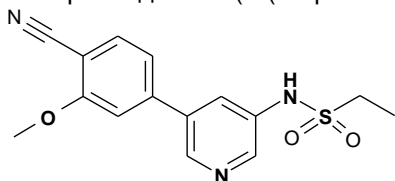
15 Стадія 3: Синтез N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетансульфонамід



В цьому випадку використовували загальну методику сульфонілювання 1, описану в  
 20 прикладі 1. ІЕР-МС m/z: 372,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 4,05 (s, 3H), 4,36 (q,  
 J=9,4 Гц, 2H), 7,35 (dd, J=1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2 Гц, 1H),  
 8,49 (d, J=2 Гц, 1H), 8,68 (d, J=1,7 Гц, 1H).

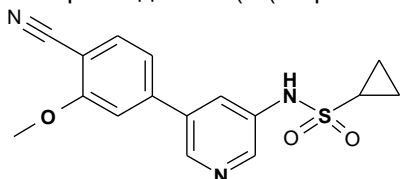
Зазначені нижче сполуки синтезували аналогічним чином:

## Приклад 18: N-(5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід



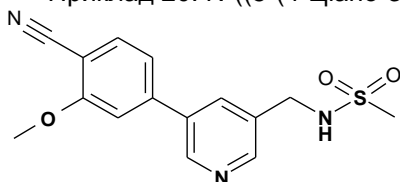
В цьому випадку використовували загальну методику сульфонілювання 1, описану в прикладі 1: ІЕР-МС  $m/z$ : 318,1  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 1,35 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H), 3,22 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,34 (dd,  $J=1,44$ , 8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,97 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 8,47 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 8,62 (d,  $J=2$  Гц, 1H).

5 Приклад 19: N-(5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)циклопропан-сульфонамід:

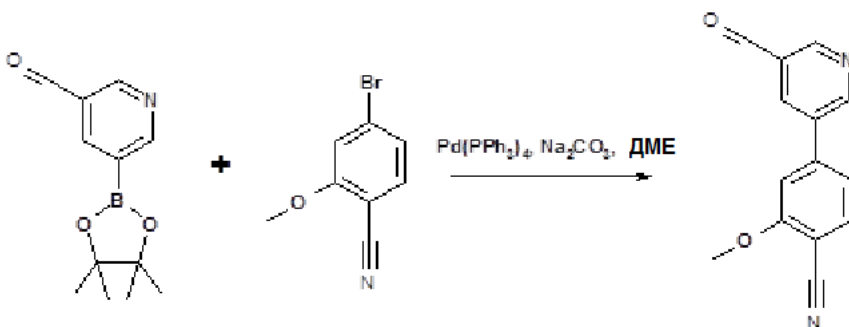


В цьому випадку використовували загальну методику сульфонілювання 1, описану в прикладі 1. ІЕР-МС  $m/z$ : 330,0  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 0,90-1,10 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 7,34 (dd,  $J=1,40$ , 8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,00 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 8,51 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 8,65 (d,  $J=2$  Гц, 1,8 H).

10 Приклад 20: N-((5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)метан-сульфонамід:

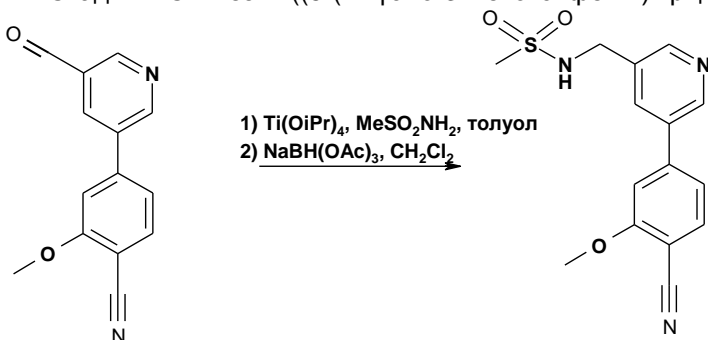


Стадія 1: Синтез 4-(5-формілпіридин-3-іл)-2-метоксибензонітрилу



15 Суміш 4-бром-2-метоксибензонітрилу (0,424 г, 2,000 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)нікотинного альдегіду (0,466 г, 2,000 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,058 г, 0,050 ммоль) та карбонату натрію (2M у воді, 2,00 мл, 4,00 ммоль) в ДМЕ (50 мл) нагрівали при 90 °C впродовж 6 год. Після фільтрування  
20 через шар сухого  $Na_2SO_4$  та концентрування, залишок очищали на колонці та отримували безбарвну тверду речовину (430 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,04 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (d,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,71 (d,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,34 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 9,07 (d,  $J=2,36$  Гц, 1H), 9,12 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 10,22 (s, 1H).

Стадія 2: Синтез N-((5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)-метансульфонамід

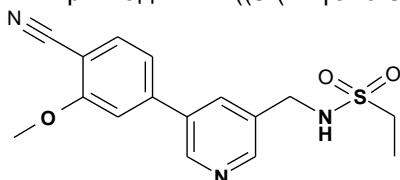


25 (Загальна методику відновного амінування): Ізопропоксид титану(IV) (0,098 мл, 0,336 ммоль) по краплям додавали до суміші 4-(5-формілпіридин-3-іл)-2-метоксибензонітрилу (40 мг, 0,168 ммоль) та метансульфонамід (23,96 мг, 0,252 ммоль) в толуолі (10 мл). Отриману суміш нагрівали при 140 °C (температура бані) впродовж 3 год. Після концентрування залишок розчиняли у  $CH_2Cl_2$  (10 мл). При кімнатній температурі додавали  $NaBH(OAc)_3$  (107 мг, 0,504  
30

ммоля). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі (18 год.). Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Цю суміш фільтрували, та органічний шар відділяли. Водний шар екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл×3). Об'єднані екстракти сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою колонки Isco ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., від 15 до 3 %) та отримували безбарвну тверду речовину (31 мг). МСВР 317,08431 M+,  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  розраховано 317,08341, ІЕР-МС m/z: 318,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 2,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,38 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,06 (d, J=1,24 Гц, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,60 (d, J=8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,57 (d, J=2 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2 Гц, 1H).

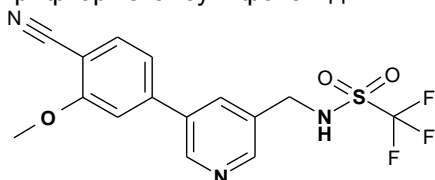
Зазначені нижче сполуки синтезували аналогічним чином.

Приклад 21: N-((5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід:



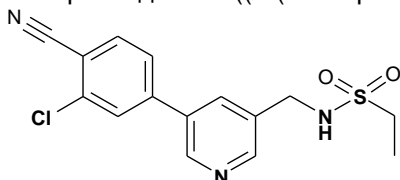
В цьому випадку використовували загальну методику відновного амінування, описану в прикладі 20: МСВР 332,10777 (M+H)<sup>+</sup>,  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  розраховано 332,0991  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3H), 3,07 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,42 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (d, J=8 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8 Гц, 1H), 7,94 s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Приклад 22: N-((5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)-1,1,1-трифторметансульфонамід:

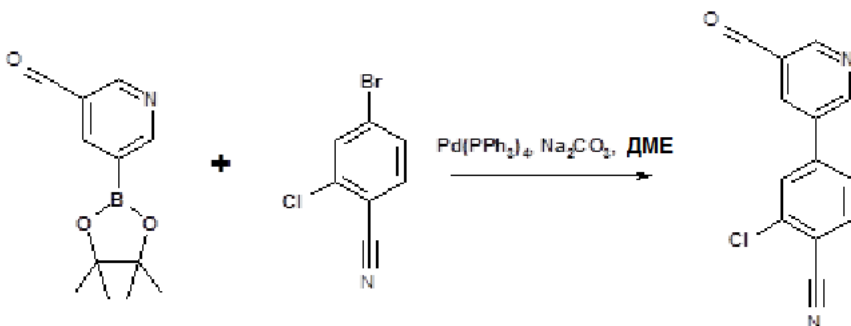


В цьому випадку використовували загальну методику відновного амінування, описану в прикладі 20: МСВР 371,05582 M+,  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  розраховано 371,05515; ІЕР-МС m/z: 371,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,96 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Приклад 23: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід

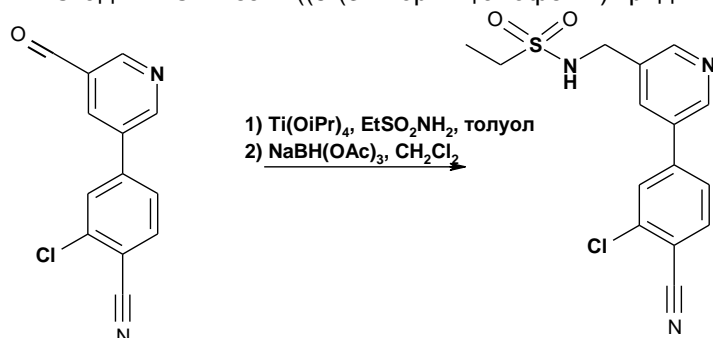


Стадія 1: Синтез 2-хлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу



Суміш 4-бром-2-хлорбензонітрилу (1,082 г, 5 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)нікотинового альдегіду (1,165 г, 5,00 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,144 г, 0,125 ммоль), карбонату натрію (2,5 мл, 5,00 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 6 год. Після охолодження до кімнатної температури тверду речовину відфільтровували та промивали етилацетатом та водою. Після сушки у вакуумі збирали жовту порошкоподібну речовину (1 г).

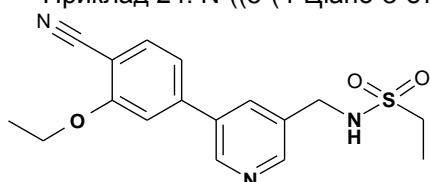
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (dd,  $J=1,68$ , 8 Гц, 1H), 7,79 (d,  $J=1,68$  Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,35 (dd,  $J=2,24$  Гц, 2,04 Гц, 1H), 9,07 (d,  $J=2,36$  Гц, 1H), 9,15 (d,  $J=1,88$  Гц, 1H), 10,22 (s, 1H).  
Стадія 2: Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанопеніл)піридин-3-іл)метил)-етансульфонамиду



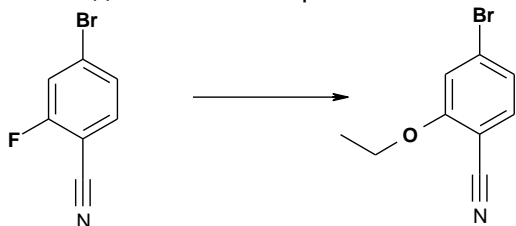
5 В цьому випадку використовували загальну методику відновного амінування, описану в прикладі 20:

ІЕР-МС  $m/z$ : 336,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 1,34 (t,  $J=7,37$  Гц, 3H), 3,01 (q,  $J=7,37$  Гц, 2H), 4,37 (d,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,53 (dd,  $J=1,7$ , 8 Гц, 1H), 7,67 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,58 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 8,72 (d,  $J=2$  Гц, 1H).

10 Приклад 24: N-((5-(4-ціано-3-етоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід

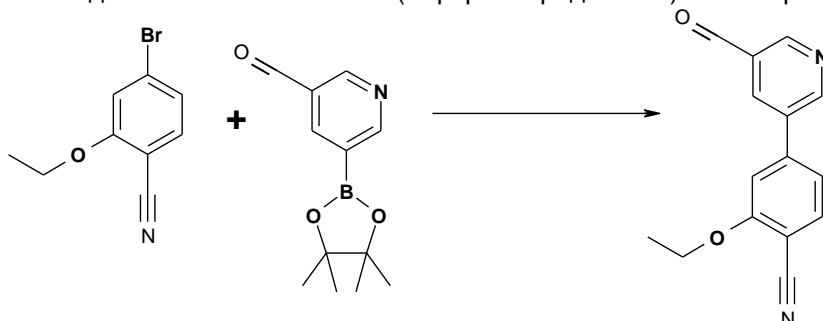


Стадія 1: Синтез 4-бром-2-етоксибензонітрилу



15 Суміш 4-бром-2-фторбензонітрилу (5 г, 25,00 ммоль), карбонату калію (10,37 г, 75,0 ммоль), етанолу (6,86 мл, 117 ммоль) в ДМФА (50 мл) нагрівали при 60 °C впродовж ночі. Після фільтрування та концентрування залишок розчиняли у етилацетаті (150 мл) та розчин промивали водою (30 мл) та сольовим розчином (50 мл). Після сушки над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрування та концентрування без додаткового очищення отримували світло-коричневу тверду речовину (5,7 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,49 (t,  $J=7$  Гц, 3H), 4,14 (q,  $J=7$  Гц, 2H), 7,11 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,14 (dd,  $J=8,1$ , 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H).

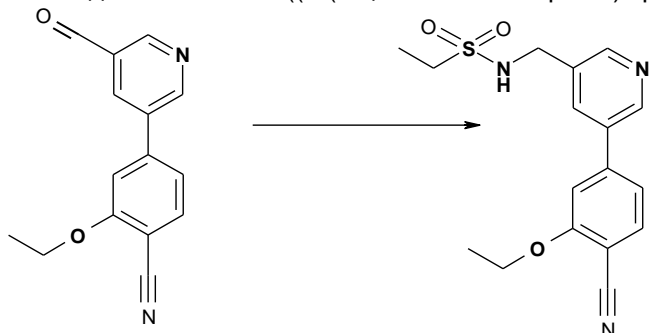
20 Стадія 2: Синтез 2-етокси-4-(5-формілпіридин-3-іл)бензонітрилу



25 Суміш 4-бром-2-етоксибензонітрилу (1,13 г, 5,00 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)нікотинового альдегіду (1,165 г, 5,00 ммоль), карбонату натрію (5,00 мл, 10,00 ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,136 г, 0,125 ммоль) в ДМЕ (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 6 год. Після охолодження до кімнатної температури, фільтрування, сушки над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрування отримували безбарвну тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

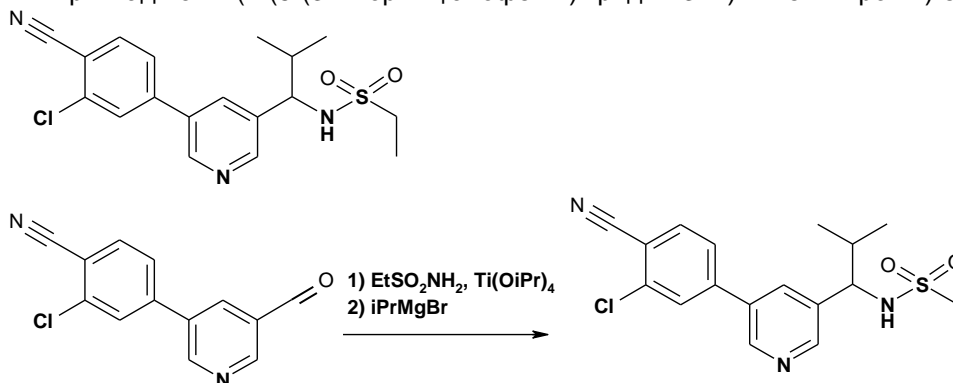
$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,14 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,23 (dd,  $J=8, 1,5$  Гц, 1H), 7,70 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,33 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 9,06 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 9,11 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 10,21 (s, 1H).

Стадія 3: Синтез N-((5-(4-ціано-3-етоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід



- 5 Ізопропоксид титану(IV) (234 мкл, 0,800 ммоль) по краплям додавали до суміші 2-етокси-4-(5-формілпіридин-3-іл)бензонітрилу (101 мг, 0,400 ммоль), етансульфонамід (52,4 мг, 0,480 ммоль) в толуолі (20 мл). Отриману суміш нагрівали при 140 °C впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) та при кімнатній температурі додавали триацетоксиборогідрид натрію (254 мг, 1,200 ммоль). Отриману суміш перемішували впродовж
- 10 ночі та реакцію зупиняли розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Після фільтрування, екстракції та концентрування залишок очищали за допомогою флеш-колонки ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 1 % - 3,5 %) та отримували безбарвне масло (100 мг), яке після витримання перетворювалось в безбарвну
- 15 тверду речовину. ІЕР-МС  $m/z$ : 317,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H), 1,53 (t,  $J=7$  Гц, 3H), 3,08 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 4,25 (q,  $J=7$  Гц, 2H), 4,43 (d,  $J=6,2$  Гц, 2H), 4,59 (brs, 1H), 7,10 (d,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,19 (dd,  $J=8, 1,6$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

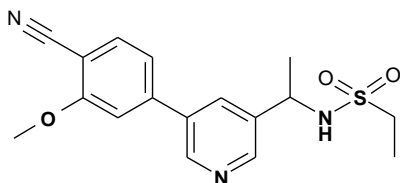
Приклад 25: N-(1-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2-метилпропіл)-етансульфонамід:



- 20 (Загальна методика реакції приєднання Грін'яра): суміш 2-хлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу (0,243 г, 1 ммоль), ізопропоксиду титану(IV) (0,586 мл, 2,000 ммоль), етансульфонамід (0,109 г, 1,000 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (15 мл) та охолоджували до -40 °C. По краплям додавали розчин ізопропенілмагнійбромід (1,500 мл, 3,000 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до -20 °C та перемішували при цій температурі впродовж 4 год. Після зупинки реакції розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , фільтрування, екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , розчин сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, залишок очищали за допомогою флеш-колонки ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 1 %-3 %) та отримували жовту тверду
- 25 речовину (90 мг). Енантіомери розділяли при елюванні сумішшю 40 % EtOH 60 % гептану на колонці Chiralpak IA. Перший пік 14 хвил. (енантіомер 1), другий пік 20 хвил. (енантіомер 2). ІЕР-МС  $m/z$ : 378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,93 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 1,06 (d,  $J=6,7$  Гц, 3H), 1,21 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,76-2,91 (m, 2H), 4,36 (t,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,90 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,58 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

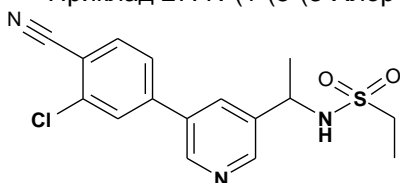
- 35 Зазначені нижче сполуки синтезували аналогічним чином:

Приклад 26: N-(1-(5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етил)етан-сульфонамід:



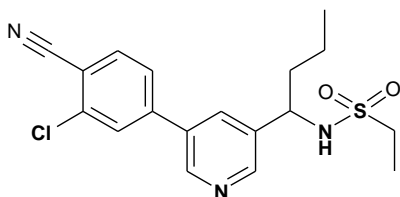
В цьому випадку використовували загальну методику реакції приєднання Грін'яра, описану в прикладі 25. Два енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Chiralpak IA, MeOH 20 % в НРХ. Швидкість потоку 40, тиск 20,00) та отримували енантіомер 1:  $t_1=1,47$  хвил., енантіомер 2:  $t_2=2,13$  хвил. МСВР 345,11623 для  $M^+$ ,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  розраховано 345,11471. ІЕР-МС  $m/z$ : 346,0  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  част./млн 1,25 (t,  $J=7,29$  Гц, 3H), 1,58 (d,  $J=6,76$  Гц, 3H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,58 (d,  $J=5,04$  Гц, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,14 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,6 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

Приклад 27: N-(1-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етил)етан-сульфонамід



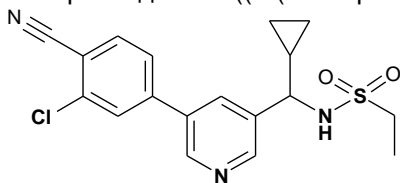
В цьому випадку використовували загальну методику реакції приєднання Грін'яра, описану в прикладі 25. Два енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка chiralpak IA-H, MeOH 20 % в НРХ. Швидкість потоку 80, Тиск 130) енантіомер 1:  $t_1=5$  хвил., енантіомер 2:  $t_2=10$  хвил. ІЕР-МС  $m/z$ : 349,9  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,46 (t,  $J=8$  Гц, 3H), 1,79 (d,  $J=8$  Гц, 3H), 2,95-3,10 (m, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 4,90-5,00 (m, 1H), 7,74 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,94 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Приклад 28: N-(1-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутил)етан-сульфонамід

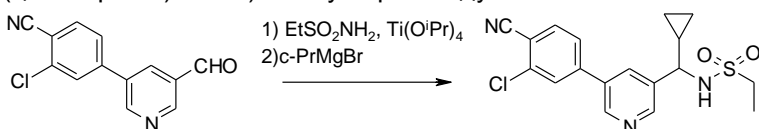


В цьому випадку використовували загальну методику реакції приєднання Грін'яра, описану в прикладі 25. Два енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Chiralpak IA-H, гептан-етанол, об./об., 60: 40). енантіомер 1:  $t_1=10$  хвил., енантіомер 2:  $t_2=16,9$  хвил. ІЕР-МС  $m/z$ : 378,2  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  0,99 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), 1,29-1,52 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 2H), 2,79-2,99 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,82 (dd,  $J=1,6, 8$  Гц, 1H), 7,94 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8,01 (d,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,80 (d,  $J=2$  Гц, 1H).

Приклад 29: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід:



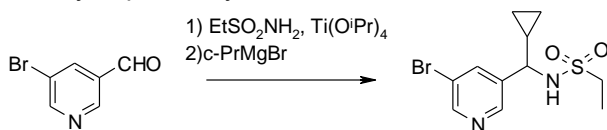
Стадія 1 (методика 1): Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)етансульфонамиду



Ізопропоксид титану(IV) (0,365 мл, 1,245 ммоль) додавали до суміші 2-хлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)бензонітрилу (отриманого в прикладі 23, стадія 1; 0,151 г, 0,622 ммоль), етансульфонамиду (0,085 г, 0,778 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (5 мл) та охолоджували до - 40 °С. По краплям додавали циклопропіл-магнійбромід (3,73 мл, 1,867 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної

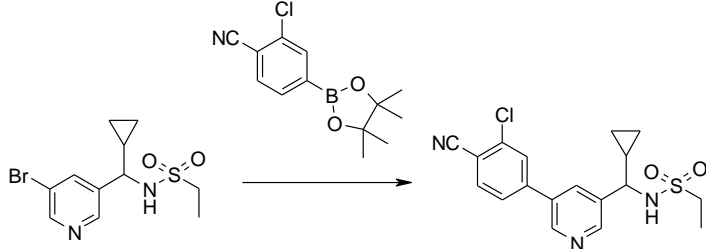
температури та перемішували впродовж ночі. Після зупинки реакції насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  залишок очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат-гептан, об./об., 40 %-60 %) та отримували жовтувату тверду речовину.

Стадія 1 (методика 2): Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду



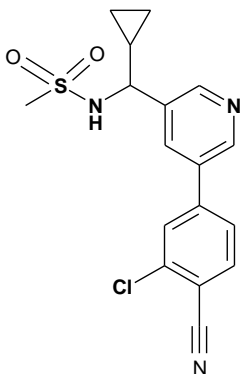
Суміш 5-бромнікотинового альдегіду (372 мг, 2 ммоль), етансульфонаміду (273 мг, 2,500 ммоль) та ізопропоксиду титану(IV) (1172 мкл, 4,00 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (25 мл) та охолоджували до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . По краплям додавали розчин циклопропілмагнійброміду (10 мл, 5,00 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  та перемішували при цій температурі впродовж 4 год. Після зупинки реакції насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , фільтрування, екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  розчин сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, об./об., 10 %-35 %) та отримували шуканий продукт у вигляді масла (430 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,2-0,3 (m, 1H), 0,4-0,5 (m, 1H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,6-0,7 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,51 (brd,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Стадія 2 (методика 2): Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду



Суміш N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду (5 г, 15,66 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензо-нітрилу (отриманого в прикладі 1, стадія 1; 4,13 г, 15,66 ммоль), карбонату натрію (15,66 мл, 31,3 ммоль) та адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,320 г, 0,392 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагрівали при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  впродовж 25 хвил. Після концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та фільтрували через шар  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин абсорбували на целіті та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, 30 %-50 %-80 %, об./об.) та отримували шукану сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (5,0 г). Хіральне розділення за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H з використанням надкритичної рідинної хроматографії, 25 % метанолу з використанням 65 г/хвил. надкритичного  $\text{CO}_2$ ) давало енантіомер 1 (S)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 3 хвил.) та енантіомер 2 (R)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 4 хвил.). ІЕР-МС  $m/z$ : 376,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,37-0,40 (m, 1H), 0,51-0,55 (m, 1H), 0,57-0,68 (m, 1H), 0,70-0,77 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,85 (dd,  $J=5$  Гц, 9 Гц, 1H), 4,68 (d,  $J=5$  Гц, 1H), 7,53 (dd,  $J=1,5$  Гц, 8 Гц, 1H), 7,67 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,73 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,80 (t,  $J=2$  Гц, 1H), 8,67 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 8,72 (d,  $J=2$  Гц, 1H).

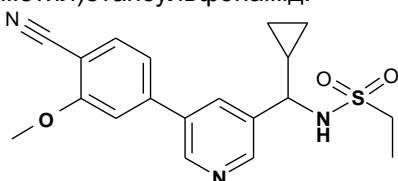
Приклад 30: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-метансульфонамід:



Ізопропоксид титану (1,16 мл, 3,96 ммоль) додавали до суміші 2-хлор-4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу (480 мг, 1,98 ммоль) та метансульфонамід (188 мг, 1,98 ммоль) в толуолі (15 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (10 мл) та охолоджували до -40 °С. По краплям додавали розчин с-PrMgBr (0,5 М в ТГФ, 11,9 мл, 5,93 ммоль) та отриману суміш перемішували при -36 °С впродовж 1 год. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Отриману суміш фільтрували, та органічний шар відділяли. Після концентрування залишок очищали за допомогою флеш-колонки (MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, об./об., 0-3 %) та отримували N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (351 мг, 49 %); ІЕР-МС m/z: 362 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (4H, s), 3,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 1H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 1H). Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Chiralpak IA-H, EtOH/гептан, об./об., 60/40) та отримували енантіомер 1 (перший пік, t<sub>r</sub>=12,46 хвил.), енантіомер 2 (другий пік, t<sub>r</sub>=17,09 хвил.).

Приклад 31:  
метил)етансульфонамід:

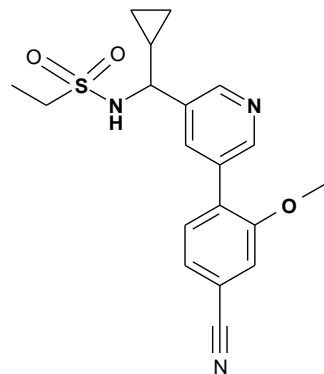
N-((5-(4-Ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-



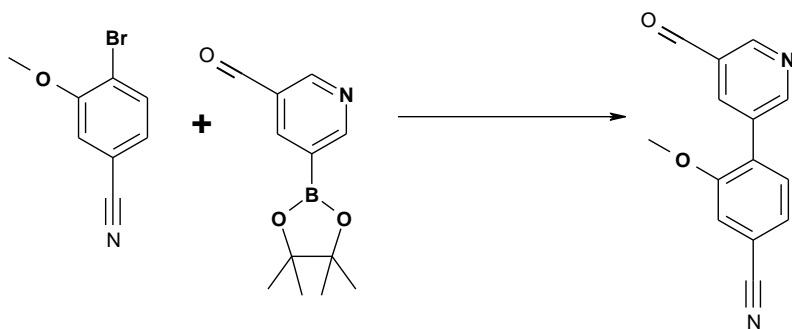
В цьому випадку використовували загальну методику реакції приєднання Грін'яра, описану в прикладі 25. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AD-H з використанням надкритичної рідинної хроматографії 15 % MeOH:ІПС (1:1). ІЕР-МС m/z: 372,2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,3-0,8 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 1,24 (t, J=7 Гц, 3H), 2,72-2,86 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,73 (brs, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Приклад 32:  
метил)етансульфонамід:

N-((5-(4-Ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-

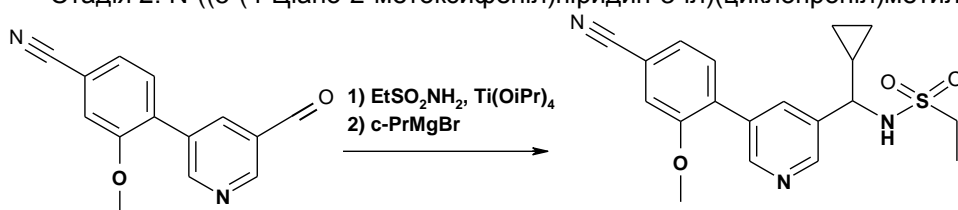


Стадія 1: Синтез 4-(5-формілпіридин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу



Суміш 4-бром-3-метоксибензонітрилу (400 мг, 1,88 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-піридин-3-карбальдегіду (440 мг, 1,88 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (108 мг, 0,15 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М у воді, 1,88 мл, 3,77 ммоль) в 1,4-діоксані (8 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 1,5 год. Після концентрування у вакуумі отриманий залишок очищали за допомогою флеш-колонки та отримували шукану сполуку (449 мг, 100 %) у вигляді білої твердої речовини; ІЕР-МС  $m/z$ : 239  $[\text{M}+1]^+$ .

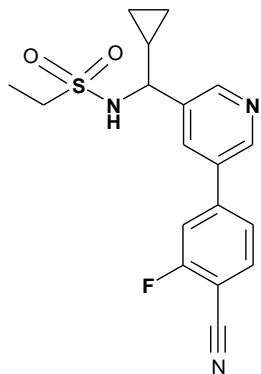
Стадія 2: N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід



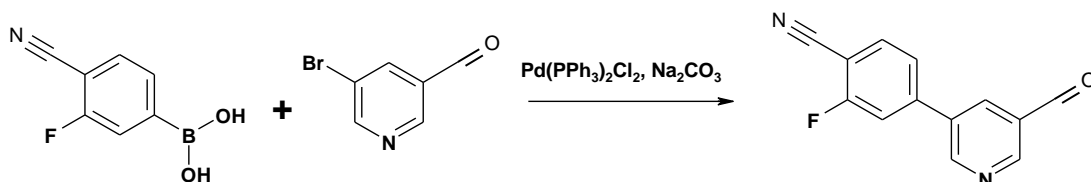
Ізопропоксид титану (1,1 мл, 3,77 ммоль) додавали до суміші 4-(5-формілпіридин-3-іл)-3-метоксибензонітрилу (449 мг, 1,88 ммоль) та етансульфонамиду (226 мг, 2,07 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (7 мл) та при -40 °С по краплям додавали розчин  $n\text{-PrMgBr}$  (0,5 М в ТГФ, 18,8 мл, 9,42 ммоль). Отриману суміш перемішували при -36 °С впродовж 1 год. До реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Отриману суміш розбавляли етилацетатом та сольовим розчином та потім фільтрували. Органічний шар відділяли та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-колонки ( $\text{EtOAc}$ /гептан=0-60 %) та отримували шукану сполуку (182 мг, 26 % вихід); ІЕР-МС  $m/z$ : 372  $[\text{M}+1]$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{MeOD}$ , 400 МГц)  $\delta$  8,59 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,57 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,07 (1H, t,  $J=2,0$  Гц), 7,54 (1H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,49 (1H, s), 7,45 (1H, d,  $J=7,6$  Гц), 7,42 (1H, d,  $J=8,4$  Гц), 3,89 (3H, s), 3,88 (1H, d,  $J=9,2$  Гц), 3,01-2,88 (2H, m), 1,30-1,25 (1H, m), 1,25 (1H, t,  $J=7,2$  Гц), 0,77-0,70 (1H, m), 0,64-0,54 (2H, m), 0,48-0,42 (1H, m).

Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (колонка Chiralpak AD-H,  $\text{EtOH}$ /гептан, об./об., 50/50) та отримували енантіомер 1 (R)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 11,38 хвил.) та енантіомер 2 (S)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 16,62 хвил.).

Приклад 33: N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід:



Стадія 1: Синтез 2-Фтор-4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу



Суміш 4-ціано-3-фторфенілборонової кислоти (0,495 г, 3 ммоль), 5-бромнікотинового альдегіду (0,558 г, 3,00 ммоль), карбонату натрію (2М у воді, 3,00 мл, 6,00 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлориду (0,053 г, 0,075 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагрівали при 95 °C впродовж 3 год. Після концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH та змішували з силікагелем та концентрували. Після очищення за допомогою флеш-колонки ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 0,5 % - 1 %) отримували безбарвну тверду речовину (170 мг) ІЕР-МС  $m/z$ : 227  $[\text{M}+1]^+$ .

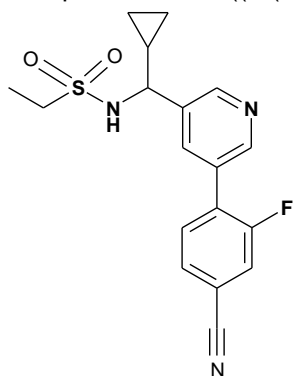
Стадія 2: Синтез N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)етансульфонамід



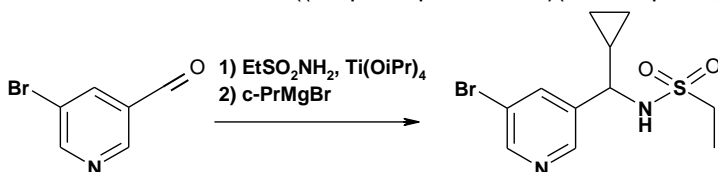
Ізопропоксид титану (0,98 мл, 3,36 ммоль) додавали до суміші 2-фтор-4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу (380 мг, 1,68 ммоль) та етансульфонамід (183 мг, 1,68 ммоль) в толуолі (14 мл) при КТ. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (10 мл) та при -40 °C по краплям додавали розчин c-PrMgBr (0,5 М в ТГФ, 16,8 мл, 8,40 ммоль) та отриману суміш перемішували при -36 °C впродовж 1 год. До реакційної суміші додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Отриману суміш розбавляли етилацетатом та сольовим розчином та потім фільтрували. Органічний шар відділяли для концентрування та очищали за допомогою флеш-колонки (10 % MeOH/ДХМ=0-30 %) та отримували шукану сполуку (185 мг, 30 %); ІЕР-МС  $m/z$ : 360  $[\text{M}+1]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  част./млн 8,85 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,72 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,25 (1H, t,  $J=2,0$  Гц), 7,94 (1H, d,  $J=8,0$  Гц), 7,82-7,77 (2H, m), 3,95 (1H, d,  $J=9,2$  Гц), 3,89 (3H, s), 3,07-2,96 (2H, m), 1,34-1,29 (1H, m), 1,31 (1H, t,  $J=7,2$  Гц), 0,81-0,76 (1H, m), 0,67-0,62 (2H, m), 0,55-0,51 (1H, m).

Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA-H, EtOH/гептан, об./об., 70/30) та отримували енантіомер 1 (S)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 10,51 хвил.) та енантіомер 2 (R)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (час утримання = 18,59 хвил.).

Приклад 34: N-((5-(4-ціано-2-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)етансульфонамід:



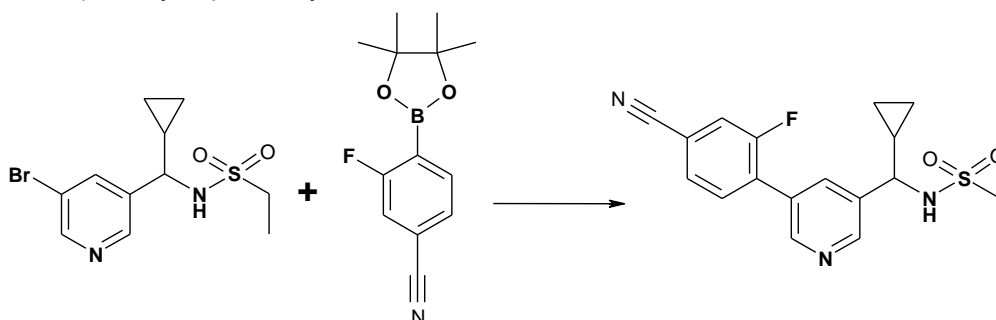
Стадія 1: Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід



Суміш 5-бромнікотинового альдегіду (1,860 г, 10 ммоль), етансульфонамід (1,091 г, 10,00 ммоль) та ізопропоксиду титану(IV) (5,86 мл, 20,00 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із

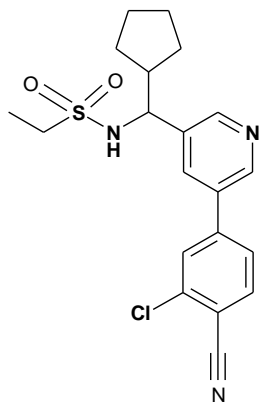
зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (25 мл) та охолоджували до -40 °С. По краплям додавали розчин циклопропілмагнійброміду (50,0 мл, 25,00 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до -20 °С та перемішували при цій температурі впродовж 4 год. Після зупинки реакції розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , фільтрування та екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  розчин сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували та отримували залишок, який очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, об./об., 10 %-35 %) та отримували шукану сполуку (1,5 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,2-0,3 (m, 1H), 0,4-0,5 (m, 1H), 0,5-0,6 (m, 1H), 0,6-0,7 (m, 1H), 1,0-1,1 (m, 1H), 1,1-1,2 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,51 (brd,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Стадія 2: Синтез N-((5-(4-ціано-2-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)етансульфонамід

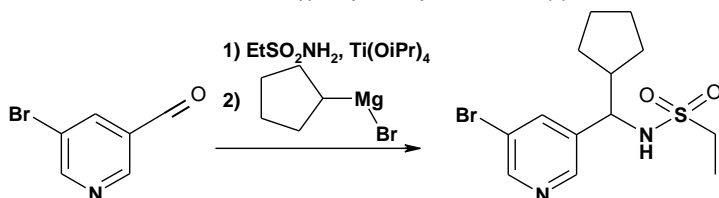


(Загальна методика реакції сполучення Судзукі 2) суміш 3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (333 мг, 1,35 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (430 мг, 1,35 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (77 мг, 0,10 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M у воді, 1,35 мл, 2,70 ммоль) в ДМФА (6 мл) нагрівали при 100 °С в атмосфері  $\text{N}_2$  впродовж 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі та залишок очищали за допомогою флеш-колонки (EtOAc/гептан, об./об., 0-50 %) та отримували шукану сполуку (270 мг, 56 % вихід); ІЕР-МС  $m/z$ : 360  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  8,72 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,71 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,17 (1H, bs), 7,83-7,75 (3H, m), 3,95 (1H, d,  $J=8,8$  Гц), 3,52 (3H, s), 3,05-2,92 (2H, m), 1,32-1,28 (1H, m), 1,30 (1H, t,  $J=7,2$  Гц), 0,80-0,76 (1H, m), 0,67-0,61 (2H, m), 0,52-0,48 (1H, m). Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak AS-H, EtOH/гептан, об./об., 30/70) та отримували перший пік (енантіомер 1,  $t=9,68$  хвил.) та другий пік (енантіомер 2,  $t=13,68$  хвил.).

Приклад 35: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопентил)-метил)етансульфонамід:



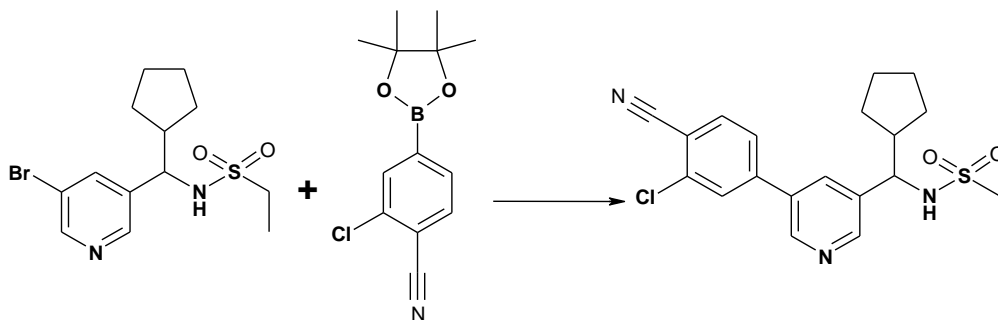
Стадія 1: Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопентил)метил)-етан-сульфонамід



Суміш 5-бромнікотинового альдегіду (930 мг, 5 ммоль), етансульфонамід (546 мг, 5,00 ммоль) та ізопропоксида титану (IV) (2930 мкл, 10,00 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (25 мл) та охолоджували до -40 °С. По краплям додавали розчин циклопентилмагнійброміду (2M в ТГФ, 6,25 мл, 12,5 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до 0 °С впродовж 4 год.

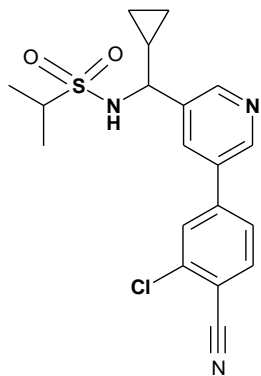
Реакцію зупиняли насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Цю суміш фільтрували, розділяли та екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували та залишок очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, об./об., 10 %-30 %) та отримували жовте масло (480 мг). ІЕР-МС  $m/z$ : 348,9  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,13-1,80 (m, 7H), 1,26 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 4,27 (t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,59 (brs, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Стадія 2: Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопентил)-метил)етансульфонамід

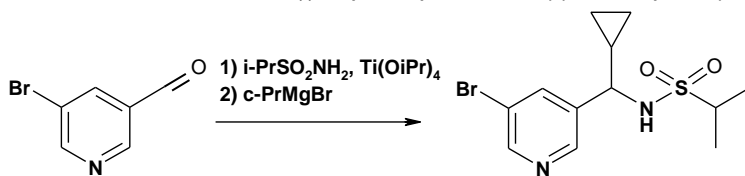


Суміш 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-бензонітрилу (205 мг, 0,77 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопентил)-метил)етансульфонамід (270 мг, 0,77 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (45 мг, 0,06 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М у воді, 0,97 мл, 1,94 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагрівали при 100 °C впродовж 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у ДХМ та фільтрували. Шар, що містить ДХМ, концентрували та очищали за допомогою флеш-колонки (EtOAc/гептан, об./об., 0-50 %) та отримували шукану сполуку (104 мг, 33 %); ІЕР-МС  $m/z$ : 404  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  8,80 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,61 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,15 (1H, t,  $J=2,0$  Гц), 8,01 (1H, d,  $J=1,6$  Гц), 7,94 (1H, d,  $J=8,0$  Гц), 7,82 (1H, dd,  $J=8,0, 1,6$  Гц), 4,29 (1H, d,  $J=10$  Гц), 2,92-2,72 (2H, m), 2,34-2,27 (1H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,77-1,53 (6H, m), 1,38-1,28 (1H, m), 1,15 (1H, t,  $J=7,2$  Гц).

Приклад 36: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-пропан-2-сульфонамід

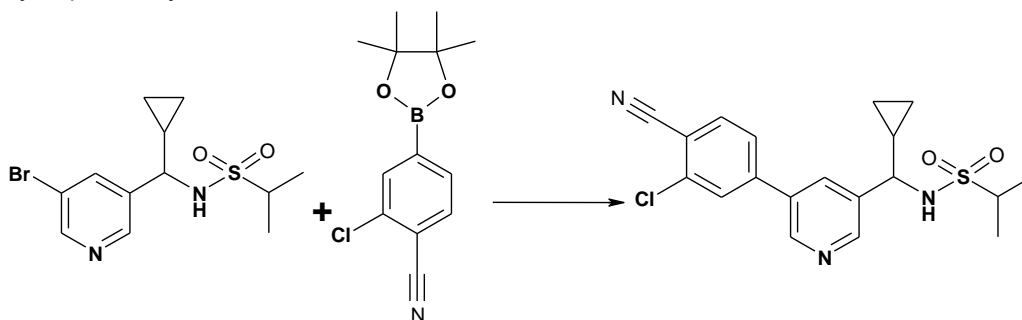


Стадія 1: Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)пропан-2-сульфонамід



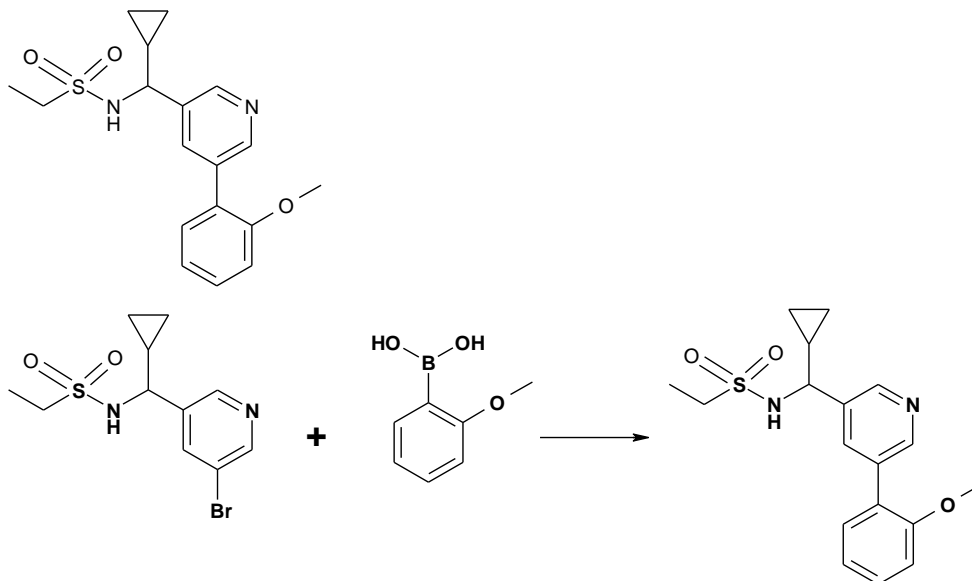
Суміш 5-бромнікотинового альдегіду (0,930 г, 5 ммоль), пропан-2-сульфонамід (0,616 г, 5,00 ммоль) та ізопропoxиду титану (IV) (2,93 мл, 10,00 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (25 мл) та охолоджували до -40 °C. По краплям додавали розчин циклопропілмагнійбромід (25 мл, 12,50 ммоль) та отриману суміш повільно нагрівали до 0 °C впродовж 4 год. Після зупинки реакції розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  фільтрування та екстракції за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували та отримували залишок, який очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, об./об., 10 %-35 %) та отримували жовту тверду речовину (1,1 г). ІЕР-МС  $m/z$ : 335,0  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадія 2: Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)-пропан-2-сульфонаміду



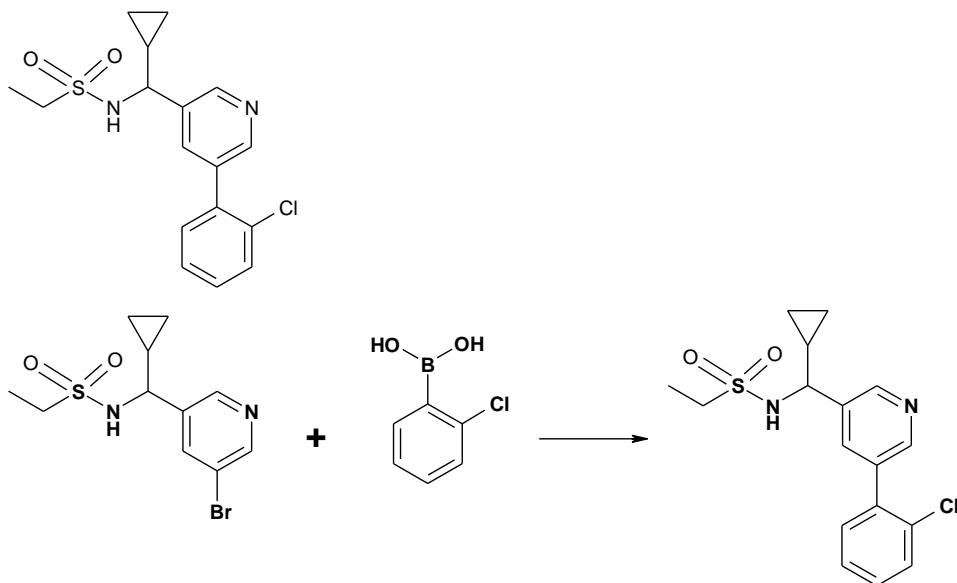
Суміш 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (198 мг, 0,75 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)пропан-2-сульфонаміду (250 мг, 0,75 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (43 мг, 0,06 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М у воді, 0,94 мл, 1,88 ммоль) в ДМФА (6 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 2 год. Після концентрування отриманий залишок розчиняли у ДХМ та фільтрували. Фільтрати концентрували та очищали за допомогою флеш-колони (EtOAc/гептан, об./об., 0-40 %) та отримували шукану сполуку (195 мг, 67 %); ІЕР-МС  $m/z$ : 390  $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  8,84 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, bs), 7,98 (1H, d,  $J=8,0$  Гц), 7,86 (1H, d,  $J=8,0$  Гц), 3,97 (1H, d,  $J=9,2$  Гц), 3,16-3,09 (1H, m), 1,37-1,33 (1H, m), 1,36 (3H, d,  $J=7,2$  Гц), 1,29 (3H, d,  $J=7,2$  Гц), 0,81-0,76 (1H, m), 0,66-0,63 (2H, m), 0,53-0,48 (1H, m); Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (ChiralPak IA-H, EtOH/гептан, об./об., 60/40) та отримували перший пік (енантіомер 1,  $t=10,11$  хвил.) та другий пік (енантіомер 2,  $t=12,95$  хвил.).

Приклад 37: N-(Циклопропіл(5-(2-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід:



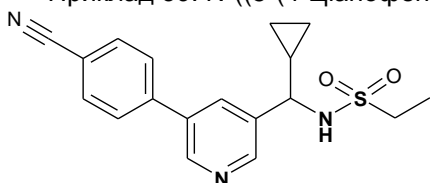
Суміш 3-метоксифенілборонової кислоти (48 мг, 0,31 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду (100 мг, 0,31 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (18 мг, 0,02 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М у воді, 0,39 мл, 0,78 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 2 год. Після концентрування отриманий залишок розчиняли у ДХМ та фільтрували. Фільтрати концентрували та очищали за допомогою флеш-колони (EtOAc/гептан, об./об., 0-40 %) та отримували шукану сполуку (38 мг, 35 %); ІЕР-МС  $m/z$ : 347  $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  8,75 (1H, bs), 8,61 (1H, bs), 8,17 (1H, bs), 7,46 (1H, t,  $J=8,0$  Гц), 7,27 (1H, dd,  $J=8,0, 2,4$  Гц), 7,24 (1H, t,  $J=2,4$  Гц), 7,05 (1H, dd,  $J=8,0, 2,4$  Гц), 3,94 (1H, d,  $J=9,2$  Гц), 3,91 (3H, s), 3,03-2,89 (2H, m), 1,35-1,29 (1H, m), 1,29 (3H, t,  $J=7,2$  Гц), 0,81-0,75 (1H, m), 0,676-0,60 (2H, m), 0,53-0,48 (1H, m).

Приклад 38: N-((5-(2-Хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід:

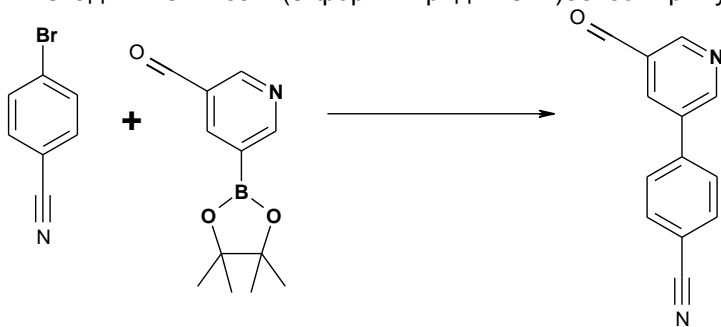


Суміш 2-хлорфенілборонової кислоти (24 мг, 0,16 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду (50 мг, 0,16 ммоль),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9 мг, 0,01 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М у воді, 0,16 мл, 0,32 ммоль) у ДМФА (1,5 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ДХМ та фільтрували. Фільтрати концентрували та очищали за допомогою флеш-колонки (EtOAc/гептан, об./об., 0-40 %) та отримували шукану сполуку (12 мг, 23 %); ІЕР-МС  $m/z$ : 351  $[\text{M}+1]^+$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD, 400 МГц)  $\delta$  8,65 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,55 (1H, d,  $J=2,0$  Гц), 8,04 (1H, t,  $J=2,0$  Гц), 7,61-7,58 (1H, m), 7,48-7,44 (3H, m), 4,29 (1H, d,  $J=8,8$  Гц), 3,02-2,89 (2H, m), 1,34-1,28 (1H, m), 1,28 (1H, t,  $J=7,2$  Гц), 0,80-0,75 (1H, m), 0,67-0,60 (2H, m), 0,51-0,47 (1H, m).

Приклад 39: N-((5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід



Стадія 1: Синтез 4-(5-формілпіридин-3-іл)бензонітрилу

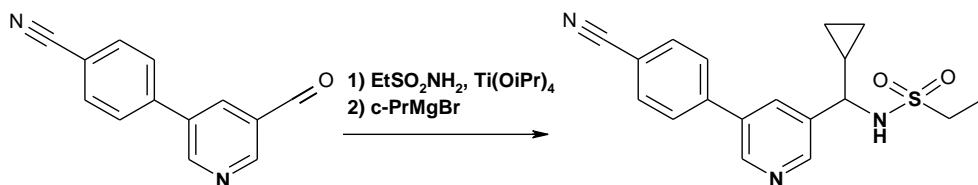


15

Суміш 4-ціанофенілборонової кислоти (735 мг, 5,00 ммоль), 5-бромнікотинового альдегіду (930 мг, 5,00 ммоль), карбонату натрію (5000 мкл, 10,00 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлориду (88 мг, 0,125 ммоль) в ДМФА (15 мл, сухий) нагрівали при 120 °С впродовж 3 год. Після концентрування залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, змішували з силікагелем та концентрували. Очищення за допомогою флеш-колонки (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 0 % - 1 %) давало 4-(5-формілпіридин-3-іл)бензонітрил у вигляді безбарвної твердої речовини (550 мг)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J=8,57$  Гц, 2H), 7,82 (d,  $J=8,57$  Гц, 2H), 8,36 (s, 1H), 9,08 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 9,12 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 10,21 (s, 1H).

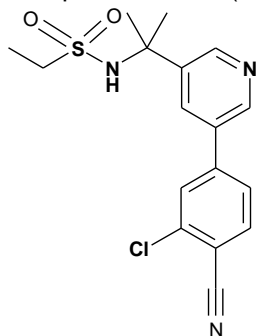
20

Стадія 2: Синтез N-((5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонаміду

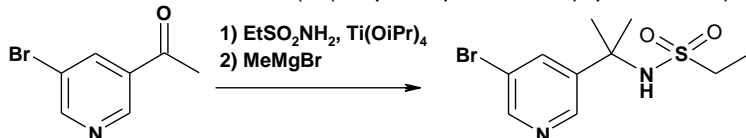


Ізопропоксид титану (0,70 мл, 2,40 ммоль) додавали до суміші 4-(5-формілпіридин-3-іл)-бензонітрилу (250 мг, 1,20 ммоль) та етансульфонамід (144 мг, 1,32 ммоль) в толуолі (10 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (10 мл) та охолоджували до -40 °С. По краплям додавали c-PrMgBr (0,5 М в ТГФ, 12,0 мл, 6,00 ммоль) та отриману суміш перемішували при -36 °С впродовж 1 год. Потім до реакційної суміші додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl. Отриманий розчин розбавляли етилацетатом та сольовим розчином. Цю суміш фільтрували та органічний шар відділяли. Після концентрування залишок очищали за допомогою флеш-колонки (MeOH/ДХМ, об./об., 0-3 %) та отримували N-((5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (210 мг, 51 %); ІЕР-МС m/z: 342 [M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 4H), 3,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,67-0,61 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 1H); енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (Chiralpak IA-H, EtOH/гептан, об./об., 70/30) та отримували перший пік (енантіомер 1, t=10,20 хвил.) та другий пік (енантіомер 2, t=15,99 хвил.).

Приклад 40: N-(2-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонамід

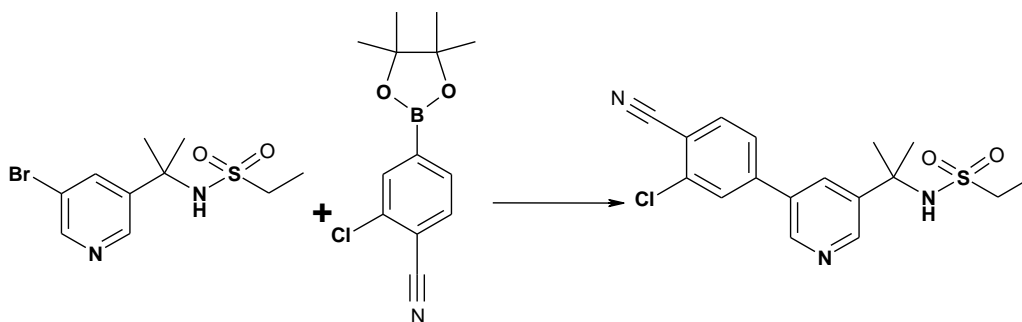


Стадія 1: Синтез N-(2-(5-бромпіридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонамід



Суміш 1-(5-бромпіридин-3-іл)-етанону (200 мг, 1,000 ммоль), етансульфонамід (136 мг, 1,250 ммоль) та ізопропоксиду титану(IV) (586 мкл, 2,0 ммоль) в толуолі (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 8 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (5 мл). При -50 °С по краплям додавали розчин метилмагнійброміду (1000 мкл, 3,00 ммоль). Отриману суміш повільно нагрівали до кімнатної температури впродовж 2 год. Цю суміш перемішували при цій температурі впродовж ночі та реакцію зупиняли розчином NH<sub>4</sub>Cl. Після фільтрування, промивання за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та концентрування залишок очищали за допомогою флеш-колонки (етилацетат/гептан, об./об., 10 до 50 %) та отримували жовте масло (35 мг). ІЕР-МС m/z: 309,1 [M+1]<sup>+</sup>, Час утримання = 1,22 хвил. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,84 (s, 6H), 2,98 (q, J=7,4 Гц, 2H), 5,07 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Стадія 2: Синтез N-(2-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонамід



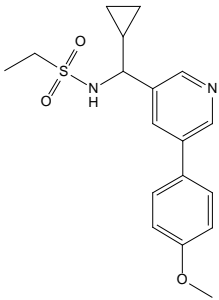
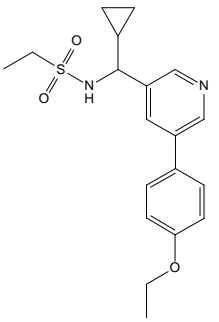
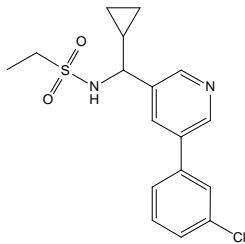
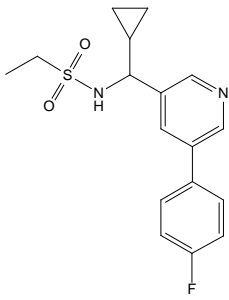
Суміш N-(2-(5-бромпіридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонаміду (30 мг, 0,098 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу (27,0 мг, 0,103 ммоль), адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,994 мг, 2,441 мкмоль) та карбонату натрію (98 мкл, 0,195 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагрівали при 100 °C впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали на колонці (MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об./об., 10-20 %) та отримували шукану сполуку у вигляді масла (1 мг). ІЕР-МС  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  364,0, Час утримання = 1,40 хвил.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (t,  $J=7,37$  Гц, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,86-2,91 (m, 2H), 4,54 (brs, 1H), 7,52 (dd,  $J=1,7, 8$  Гц, 1H), 7,67 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7,95 (t,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,67 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,76 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H).

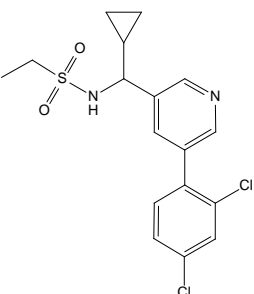
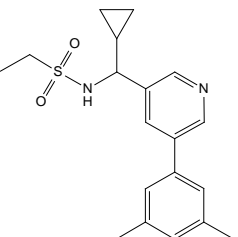
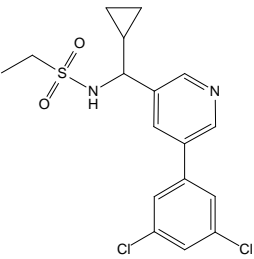
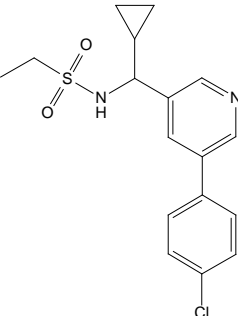
Приклади 41-53:

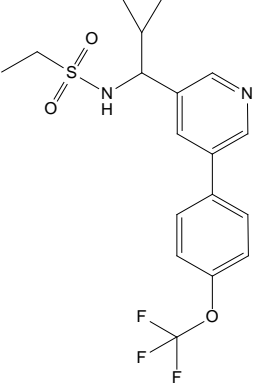
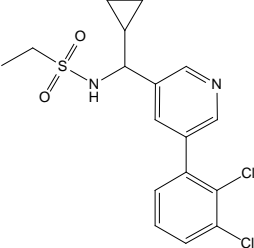
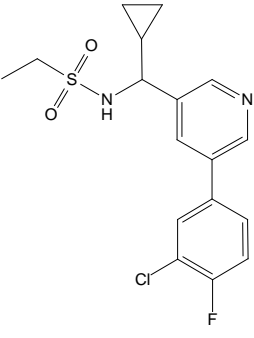
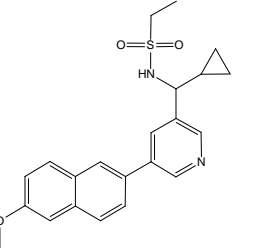
Загальна методика реакції сполучення Судзукі N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду та боронових кислот/ефірів.

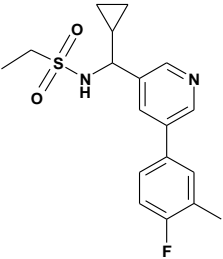
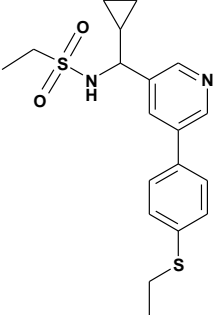
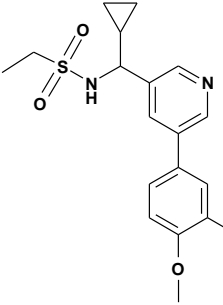
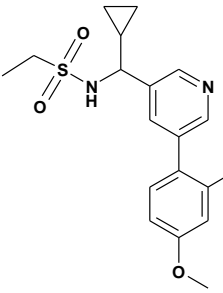
В кожній посудині для мікрохвильової печі N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід (63 мкмоль, 1 екв.) розчиняли у суміші ДМФА: $\text{H}_2\text{O}$  (600 мкл:100 мкл). Потім додавали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (125 мкмоль, 2 екв.) та боронову кислоту (69 мкмоль, 1,1 екв.). При перемішуванні до суміші додавали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (1,25 мкмоль, 0,02 екв.). Реакцію проводили в герметизованій посудині для мікрохвильової печі з нагріванням при 150 °C впродовж 10 хвил. з використанням приладу Biotage Initiator™ (попереднє перемішування: 10 с, інтенсивність випромінювання: дуже висока). Потім суміші давали охолотитися до кімнатної температури, Pd каталізатор відфільтровували. Цю суміш розбавляли метанолом та неочищений продукт відразу очищали за допомогою препаративної РХ-МС (розчинник 1: вода 0,1 % ТФК, розчинник 2: метанол 0,1 % ТФК). Виділені продукти ідентифікували за допомогою РХ-МС.

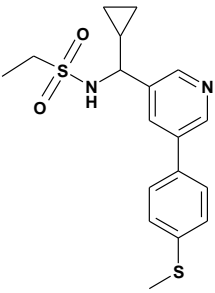
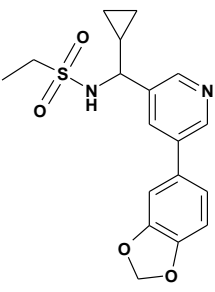
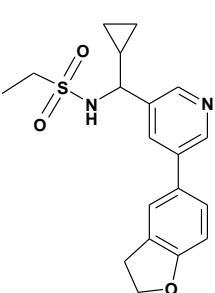
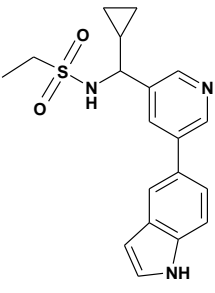
Приклад	Структура	Назва ( $^1\text{H}$ ЯМР)	$[\text{M}+\text{H}]^+$	час утримання (хвил.)
41		N-(циклопропіл(5-(3-фторфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ част./млн 0,41-0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, $J=7,32$ Гц, 3 H) 1,18-1,27 (m, 1 H) 2,77 (dq, $J=14,38, 7,26$ Гц, 1 H) 2,90 (dq, $J=14,34, 7,27$ Гц, 1 H) 3,86 (t, $J=8,77$ Гц, 1 H) 7,28 (t, $J=9,08$ Гц, 1 H) 7,54-7,67 (m, 3 H) 7,95 (d, $J=8,70$ Гц, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,65 (d, $J=1,07$ Гц, 1 H) 8,88 (d, $J=1,53$ Гц, 1 H)	335	2,09

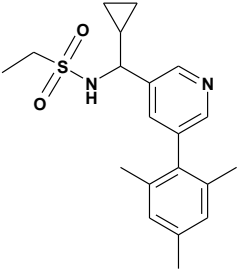
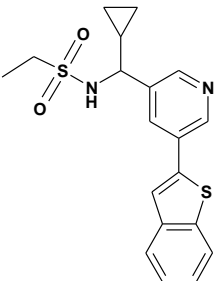
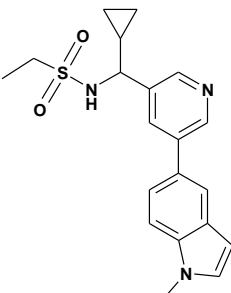
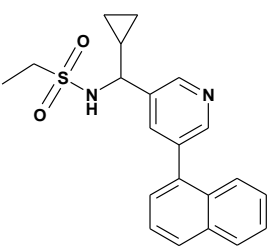
Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> H ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
42		N-(циклопропіл(5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,26 (m, 1 H) 2,78 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 2,91 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 (t, J=8,77 Гц, 1 H) 7,10 (d, J=8,85 Гц, 2 H) 7,69-7,74 (m, 2 H) 7,98 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,59 (d, J=1,53 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=1,53 Гц, 1 H)	347	1,93
43		N-(циклопропіл(5-(4-етоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,42-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,25 Гц, 3 H) 1,18-1,28 (m, 1 H) 1,35 (t, J=6,94 Гц, 3 H) 2,78 (dq, J=14,31, 7,18 Гц, 1 H) 2,91 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 3,87 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 4,09 (q, J=6,97 Гц, 2 H) 7,08 (d, J=8,70 Гц, 2 H) 7,71 (d, J=8,70 Гц, 2 H) 7,98 (d, J=8,54 Гц, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (d, J=1,22 Гц, 1 H)	361	2,17
44		N-((5-(3-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,40-0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,28 (m, 1 H) 2,78 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 3,87 (t, J=8,77 Гц, 1 H) 7,49-7,59 (m, 2 H) 7,74 (d, J=7,63 Гц, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,96 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,89 (d, J=1,98 Гц, 1 H)	351	2,30
45		N-(циклопропіл(5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,40-0,65 (m, 4 H) 1,06 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,17-1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, J=14,38, 7,26 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,37 (t, J=8,85 Гц, 2 H) 7,76-7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,62 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,82 (d, J=1,98 Гц, 1 H)	335	2,04

Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> H ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
46		N-(циклопропіл(5-(2,4-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,40-0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,15-1,25 (m, 1 H) 2,78 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,51-7,54 (m, 1 H) 7,59 (dd, J=8,24, 2,14 Гц, 1 H) 7,81 (d, J=1,98 Гц, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,97-8,01 (m, 1 H) 8,57 (d, J=1,98 Гц, 1 H) 8,67 (d, J=1,98 Гц, 1 H)	385	2,52
47		N-(циклопропіл(5-(3,5-диметилфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,39-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,17-1,26 (m, 1 H) 2,35 (s, 6 H) 2,77 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,98 (d, J=8,55 Гц, 1 H) 8,22 (br. s., 1 H) 8,60 (d, J=1,37 Гц, 1 H) 8,81 (d, J=1,53 Гц, 1 H)	345	2,41
48		N-(циклопропіл(5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,39-0,64 (m, 4 H) 1,05 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,29 (m, 1 H) 2,77 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 2,89 (dq, J=14,32, 7,20 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,69 (d, J=1,53 Гц, 1 H) 7,87 (d, J=1,68 Гц, 2 H) 7,93 (d, J=8,85 Гц, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,67 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,91 (d, J=1,83 Гц, 1 H)	385	2,64
49		N-((5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,17-1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,40, 7,25 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,60 (d, J=8,54 Гц, 2 H) 7,78 (d, J=8,55 Гц, 2 H) 7,96 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,63 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=1,98 Гц, 1 H)	351	2,30

Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> H ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
50		N-(циклопропіл(5-(4-(трифторметокси)феніл)-піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,17-1,26 (m, 1 H) 2,78 (dq, J=14,31, 7,32, 7,21 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,86 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,54 (d, J=8,24 Гц, 2 H) 7,88 (d, J=8,85 Гц, 2 H) 7,97 (d, J=8,54 Гц, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,65 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,85 (d, J=2,14 Гц, 1 H)	401	2,51
51		N-(циклопропіл(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,40-0,64 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,15-1,24 (m, 1 H) 2,73-2,82 (m, 1 H) 2,86-2,95 (m, 1 H) 3,86 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,43-7,54 (m, 2 H) 7,75 (dd, J=7,86, 1,60 Гц, 1 H) 7,96 (d, J=8,54 Гц, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,58 (d, J=2,14 Гц, 1 H) 8,69 (d, J=1,83 Гц, 1 H)	385	2,44
52		N-((5-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,64 (m, 4 H) 1,05 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,28 (m, 1 H) 2,77 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,89 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,77 Гц, 1 H) 7,59 (t, J=8,93 Гц, 1 H) 7,79 (ddd, J=8,62, 4,65, 2,29 Гц, 1 H) 7,93 (d, J=8,85 Гц, 1 H) 8,02 (dd, J=7,02, 2,29 Гц, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,64 (d, J=1,98 Гц, 1 H) 8,86 (d, J=2,14 Гц, 1 H)	369	2,36
53		N-(циклопропіл(5-(6-метоксинафталін-2-іл)піридин-3-іл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,44-0,67 (m, 4H), 1,09 (t, J=7,32 Гц, 3H), 1,22-1,31 (m, 1H), 2,77-2,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 7,24 (dd, J=8,85, 2,24 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,29 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,55, 1,68 Гц, 1H), 7,93 (d, J=9,00 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,70 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,47 (br.s, 1H), 8,67 (d, J=1,53 Гц, 1 ч), 9,02 (d, J=1,83 Гц, 1H)	397	2,71

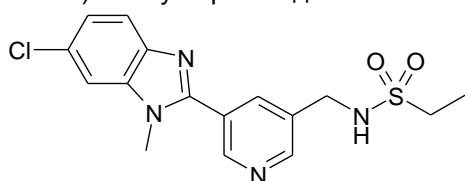
Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> H ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
54		N-(циклопропіл(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,40-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,27 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,78 (dq, J=14,38, 7,21 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,40, 7,25 Гц, 1 H) 3,86 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,30 (t, J=9,08 Гц, 1 H) 7,58-7,64 (m, 1 H) 7,70 (dd, J=7,25, 1,75 Гц, 1 H) 7,97 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,63 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=1,98 Гц, 1 H)	349	2,13
55		N-(циклопропіл(5-(4-етилсульфанілфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,24 (m, 1 H) 1,27 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 2,78 (dq, J=14,38, 7,26 Гц, 1 H) 2,91 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 3,05 (q, J=7,32 Гц, 2 H) 3,87 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,45 (d, J=8,39 Гц, 2 H) 7,71 (d, J=8,39 Гц, 2 H) 7,98 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,27 (br. s., 1 H) 8,62 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,85 (d, J=1,83 Гц, 1 H)	377	2,32
56		N-(циклопропіл(5-(3-фтор-4-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,64 (m, 4 H) 1,06 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,17-1,26 (m, 1 H) 2,77 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,90 (dq, J=14,20, 7,20 Гц, 1 H) 3,86 (t, J=8,77 Гц, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 7,32 (t, J=8,85 Гц, 1 H) 7,58 (d, J=8,85 Гц, 1 H) 7,70 (dd, J=12,74, 2,06 Гц, 1 H) 7,95 (d, J=8,85 Гц, 1 H) 8,28 (br. s., 1 H) 8,60 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,86 (d, J=1,83 Гц, 1 H)	365	1,89
57		N-(циклопропіл(5-(2,4-диметоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,41-0,65 (m, 4 H) 1,10 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,16-1,25 (m, 1 H) 2,81 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,93 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,88 (t, J=8,62 Гц, 1 H) 6,69 (dd, J=8,39, 2,29 Гц, 1 H) 6,72 (d, J=2,29 Гц, 1 H) 7,35 (d, J=8,39 Гц, 1 H) 8,01 (d, J=8,39 Гц, 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,58 (d, J=1,53 Гц, 1 H) 8,68 (s, 1 H)	377	1,75

Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> Н ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
58		N-(циклопропіл(5-(4-метилсульфанілфеніл)-піридин-3-іл)метил)етан-сульфонамід <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,39-0,66 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,25 Гц, 3 H) 1,16-1,27 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,71-2,82 (m, 1 H) 2,90 (dq, J=14,38, 7,26 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=8,39 Гц, 2 H) 7,71 (d, J=8,39 Гц, 2 H) 7,97 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,24 (br. s., 1 H) 8,60 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,83 (d, J=1,68 Гц, 1 H)	363	2,30
59		N-(циклопропіл(5-бензо-[1,3]-діоксол-5-ілпіридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,39-0,63 (m, 4 H) 1,05 (t, J=7,25 Гц, 3 H) 1,17-1,24 (m, 1 H) 2,75 (dq, J=14,36, 7,32 Гц, 1 H) 2,88 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,83 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 6,09 (s, 2 H) 7,07 (d, J=8,09 Гц, 1 H) 7,22-7,26 (m, 1 H) 7,35 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 7,93 (d, 1 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,55 (d, J=1,68 Гц, 1 H) 8,77 (d, J=1,83 Гц, 1 H)	361	1,95
60		N-(циклопропіл(5-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)піридин-3-іл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,42-0,65 (m, 4 H) 1,07 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,27 (m, 1 H) 2,79 (dq, J=14,38, 7,26 Гц, 1 H) 2,91 (dq, J=14,38, 7,26 Гц, 1 H) 3,26 (t, J=8,70 Гц, 2 H) 3,87 (t, 1 H) 4,60 (t, J=8,70 Гц, 2 H) 6,92 (d, J=8,24 Гц, 1 H) 7,49-7,54 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,98 (d, J=8,55 Гц, 1 H) 8,31 (br. s., 1 H) 8,59 (d, J=1,37 Гц, 1 H) 8,83 (d, J=1,68 Гц, 1 H)	359	1,94
61		N-(циклопропіл(5-(1H-індол-5-іл)піридин-3-іл)метил)-етансульфонамід <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,43-0,67 (m, 4 H) 1,10 (t, J=7,25 Гц, 3 H) 1,21-1,29 (m, 1 H) 2,82 (dq, J=14,32, 7,13 Гц, 1 H) 2,94 (dq, J=14,30, 7,20 Гц, 1 H) 3,92 (t, J=8,62 Гц, 1 H) 6,54 (br. s., 1 H) 7,43 (t, J=2,59 Гц, 1 H) 7,48-7,52 (m, 1 H) 7,53-7,57 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,03 (d, J=8,55 Гц, 1 H) 8,46 (br. s., 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 11,28 (br. s., 1 H)	356	1,27

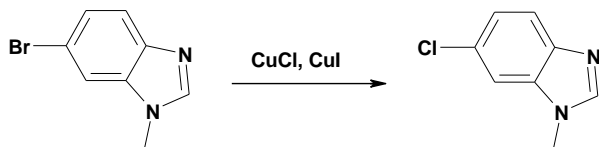
Приклад	Структура	Назва ( <sup>1</sup> H ЯМР)	[M+H] <sup>+</sup>	час утримання (хвил.)
62		N-(циклопропіл(5-(2,4,6-триметилфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,37-0,63 (m, 4 H) 1,04 (t, J=7,25 Гц, 3 H) 1,15-1,24 (m, 1 H) 1,93 (d, J=5,34 Гц, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,73 (dq, J=14,40, 7,25 Гц, 1 H) 2,87 (dq, J=14,42, 7,30 Гц, 1 H) 3,85 (t, J=8,62 Гц, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 7,69 (br. s., 1 H) 7,92 (d, J=8,70 Гц, 1 H) 8,28 (d, J=1,07 Гц, 1 H) 8,61 (d, J=1,68 Гц, 1 H)	359	2,56
63		N-(циклопропіл(5-бензо[b]тіофен-2-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,42-0,66 (m, 4 H) 1,10 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,18-1,27 (m, 1 H) 2,79 (dq, J=14,32, 7,23 Гц, 1 H) 2,93 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,87 (t, 1 H) 7,38-7,45 (m, J=7,15, 7,15, 7,15, 7,15, 1,30 Гц, 2 H) 7,88-7,92 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,03 (d, J=8,39 Гц, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,61 (d, J=1,83 Гц, 1 H) 8,94 (d, J=2,14 Гц, 1 H)	373	2,59
64		N-(циклопропіл(5-(1-метил-1H-індол-5-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,44-0,66 (m, 4 H) 1,09 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,20-1,30 (m, 1 H) 2,81 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,93 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,91 (t, J=8,70 Гц, 1 H) 6,53 (d, J=3,05 Гц, 1 H) 7,41 (d, J=3,05 Гц, 1 H) 7,54-7,63 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,03 (d, J=8,39 Гц, 1 H) 8,43 (br. s., 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H)	370	2,09
65		N-(циклопропіл(5-нафталін-1-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ част./млн 0,44-0,65 (m, 4 H) 1,11 (t, J=7,32 Гц, 3 H) 1,19-1,28 (m, 1 H) 2,83 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 2,95 (dq, J=14,34, 7,27 Гц, 1 H) 3,91 (t, J=8,62 Гц, 1 H) 7,49-7,66 (m, 4 H) 7,74 (d, J=8,39 Гц, 1 H) 7,98 (d, J=8,55 Гц, 1 H) 8,01-8,07 (m, 3 H) 8,62 (d, J=1,53 Гц, 1 H) 8,72 (d, J=1,68 Гц, 1 H)	367	2,48

Приклад 66:  
метил)етансульфонамід

N-((5-(6-Хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піридин-3-іл)-



Стадія 1: Синтез 6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу



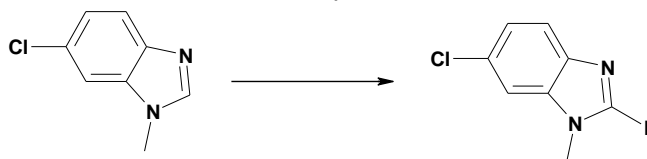
5

В посудину для мікрохвильової печі поміщали хлорид міді(I) (1,87 г, 18,95 ммоль), йодид міді(I) (0,36 г, 1,895 ммоль) та 6-бром-1-метилбензімідазол (2,00 г, 9,48 ммоль) та посудину продували азотом. Додавали NMP (18 мл). Цю посудину нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 200 °C впродовж 1,5 год. Цю суміш розбавляли етилацетатом (1,5 л) та додавали суміш 9:1 насичений водний розчин хлориду амонію - розчин гідроксиду амонію (0,25 л). Цю суміш енергійно перемішували впродовж 15 хвил. та фільтрували через целіт. Дві фази розділяли та органічну фазу промивали водою (0,2 лх5). Об'єднану органічну фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували та отримували вологу блідо-коричневу тверду речовину, забруднену за допомогою NMP. Тверду речовину повторно розчиняли у етилацетаті та промивали водою. Органічну фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували та отримували 6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол. ІЕР-МС:  $m/z$  167,1,  $(M+H)^+$ .

10

15

Стадія 2: Синтез 6-хлор-2-йод-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу

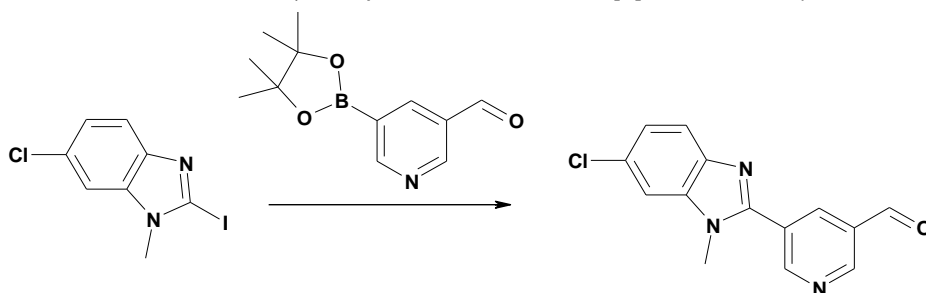


20

Колбу, що містить розчин 6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазолу (2 г, 12 ммоль) в ТГФ (100 мл) охолоджували до -78 °C та по краплям додавали 1,8М ДАЛ (діізопропіламід літію) в суміші ТГФ/гексани/етилбензол (9,34 мл, 16,81 ммоль) та суміш перемішували при -78°C впродовж 1 год. По краплям додавали розчин 1,2-дйодетану (3,72 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) та суміш перемішували при -78°C впродовж 1 год. Додавали воду (0,3 мл), потім силікагель (20 г) та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію при елюванні за допомогою EtOAc в гептані (об./об., від 10 до 50 %) та отримували 6-хлор-2-йод-1-метил-1H-бензо[d]імідазол.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  част./млн 3,76 (s, 3 H) 7,19 (dd,  $J=8,59, 2,02$  Гц, 1 H) 7,58 (d,  $J=8,59$  Гц, 1 H) 7,78 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H).

25

Стадія 3: Синтез 5-(6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)нікотинового альдегіду



30

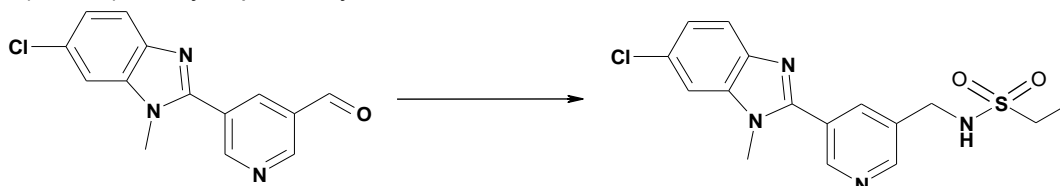
В колбу поміщали 6-хлор-2-йод-1-метил-1H-бензо[d]імідазол (627 мг, 2,145 ммоль), ДМФА (10 мл), 2М водний розчин карбонату натрію (2,145 мл, 4,29 ммоль) та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинний альдегід (1 г, 4,29 ммоль). Через суміш пропускали азот впродовж 10 хвилин та додавали зв'язаний з полімером  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,19 г, 0,107 ммоль). Цю суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 160 °C впродовж 30 хвил. Суміш фільтрували через тонкий шар целіту, який промивали за допомогою EtOAc (100 мл). Фільтрат виливали в воду (200 мл) та екстрагували за допомогою EtOAc (500 мл). Органічну фазу промивали водою (50 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок очищали за

35

допомогою хроматографії на діоксиді кремнію при елюванні за допомогою від 20 до 100 % EtOAc в гептані та отримували 5-(6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)нікотининний альдегід.

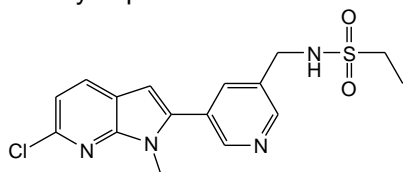
ІЕР-МС:  $m/z$  272,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Синтез N-((5-(6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамиду



В колбу поміщали 5-(6-хлор-1-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)нікотининний альдегід (100 мг, 0,368 ммоль), етансульфонамід (80 мг, 0,736 ммоль) та толуол (3 мл) та по краплям додавали ізопропоксид титану (157 мг, 0,552 ммоль). Цю суміш перемішували при 120°C впродовж ночі. Суміш концентрували у вакуумі та залишок переносили в ДХМ (20 мл) та MeOH (20 мл) та при 0°C додавали NaBH<sub>4</sub> (0,0557 г, 1,47 ммоль). Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвил. Додавали воду (1 мл) та суміш перемішували впродовж 5 хвил. Додавали ДМФА (5 мл) та суспензію фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою Xbridge RP 18 при елюванні в градієнтному режимі за допомогою від 20 до 70 % АЦН-вода та отримували шукану сполуку. МСВР: (ІЕР)  $m/z$  365,0839 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 365,0834]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  част./млн 1,21 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 3,06 (q, J=7,33 Гц, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,33 (s, 2 H) 7,30 (dd, J=8,46, 2,15 Гц, 1 H) 7,73 (d, J=8,59 Гц, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,86 (d, J=2,02 Гц, 1 H) 8,25 (t, J=2,02 Гц, 1 H) 8,72 (d, J=2,02 Гц, 1 H) 8,97 (d, J=2,27 Гц, 1 H).

Приклад 67: [5-(6-Хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід етансульфонової кислоти

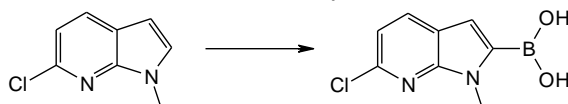


Стадія 1: Синтез 6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину



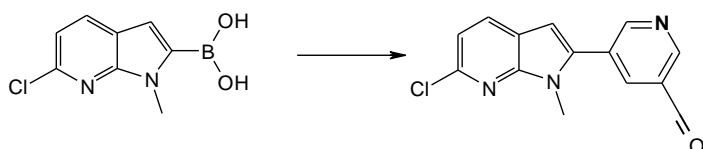
До розчину 6-хлор-7-азаіндолу (1,00 г, 6,55 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0 °C додавали гідрид натрію (0,524 г, 13,11 ммоль) та суміш перемішували при 0 °C впродовж 20 хвил. При 0°C додавали метилйодид (0,512 мл, 8,19 ммоль) та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 год. Реакцію зупиняли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою. Потім його сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі та отримували 1,01 г шуканого продукту у вигляді коричневого масла. ІЕР-МС:  $m/z$  167,0(M+H)<sup>+</sup>

Стадія 2: Синтез 6-хлор-N-метил-7-азаіндол-2-боронової кислоти



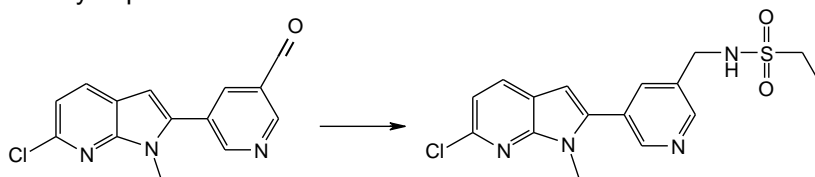
До розчину 6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридину (1,02 г, 6,12 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -78°C додавали 1,7 M t-BuLi в пентані (9,00 мл, 15,31 ммоль) та суміш перемішували при -78°C впродовж 2 год. При -78°C додавали триметилборат (1,026 мл, 9,18 ммоль) та суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали воду (2 мл) та суміш концентрували у вакуумі. Тверду речовину сушили у високому вакуумі впродовж ночі та отримували 2,1 г 6-хлор-N-метил-7-азаіндол-2-боронової кислоти. ІЕР-МС:  $m/z$  211,1(M+H)<sup>+</sup>

Стадія 3: Синтез 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-карбальдегіду



До 6-хлор-N-метил-7-азаіндол-2-боронової кислоти (1,00 г, 4,75 ммоль) в діоксані (40 мл) в атмосфері  $N_2$  додавали 5 бром-3-піридинкарбальдегід (0,589 г, 3,17 ммоль), водний розчин  $Na_2CO_3$  (2М, 4,75 мл, 9,50 ммоль) та зв'язаний з полімером  $Pd(PPh_3)_4$  (1,760 г, 0,158 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. при 85°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини відфільтровували та осад промивали метанолом. Фільтрат концентрували у вакуумі та отримували коричневе масло. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші ДХМ-МеОН (90-10, об./об.) та отримували чистий продукт, 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-карбальдегід у вигляді твердої речовини. ІЕР-МС:  $m/z$  272,1(M+H)<sup>+</sup>

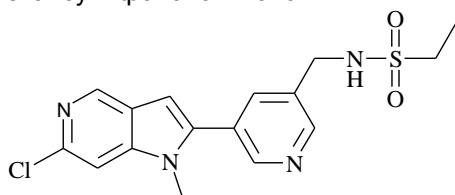
Стадія 4: Синтез [5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-аміду етансульфонової кислоти



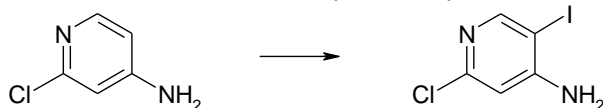
В колбу об'ємом 25 мл поміщали 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-карбальдегід (91 мг, 0,335 ммоль), етансульфонамід (73,1 мг, 0,670 ммоль) та толуол (5 мл). По краплям додавали ізопропоксид титану(IV) (0,147 мл, 0,502 ммоль). Цю суміш перемішували при 120 °C впродовж ночі. Суміш концентрували у вакуумі. Залишок переносили в ДХМ (5 мл) та при 0 °C додавали МеОН (5 мл) та борогідрид натрію (50,7 мг, 1,340 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C впродовж 30 хвил. Додавали воду (1 мл) та суміш перемішували впродовж 5 хвил., потім концентрували у вакуумі. Додавали ДМФА (5 мл) та суспензію фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою Xbridge RP 18 при елюванні в градієнтному режимі за допомогою від 5 до 95 % АЦН-вода та отримували [5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід етансульфонової кислоти. ІЕР-МС:  $m/z$  365,2(M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 1,38 (t, J=7,3 Гц, 2 H), 3,23 (q, J=7,4 Гц, 2 H), 4,08-4,17 (m, 2 H), 4,59 (dd, J=8,8, 7,3 Гц, 2 H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,92 (t, J=2,1 Гц, 1 H), 8,40 (d, J=2,5 Гц, 1 H), 8,56 (d, J=2,0 Гц, 2 H).

МСВР: (ІЕР)  $m/z$  365,08373 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для  $C_{16}H_{17}ClN_4O_2S$  365,08335].

Приклад 68: [5-(6-Хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-амід етансульфонової кислоти

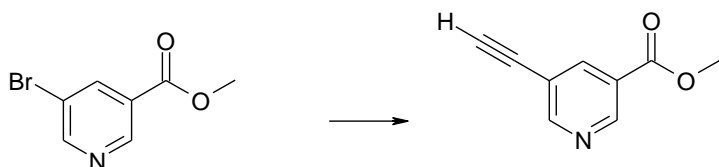


Стадія 1: Синтез 2-хлор-5-йодпіридин-4-іламіну



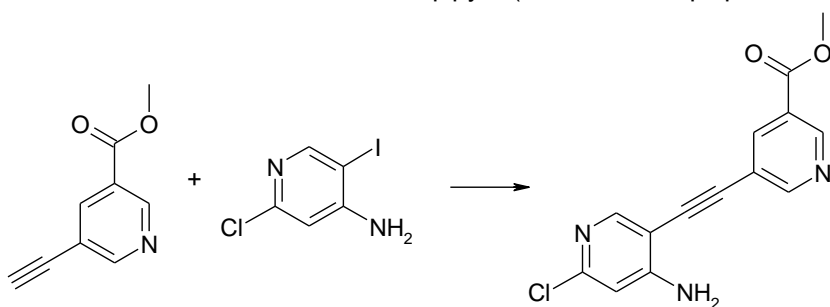
В круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 2-хлор-4-амінопіридин (3,0 г, 23,34 ммоль), ацетат натрію (11,49 г, 140 ммоль) та оцтову кислоту (60 мл). До суміші додавали монохлорид йоду (3,98 г, 24,50 ммоль) та реакційну суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та реакцію зупиняли 1 н. насиченим розчином бісульфіту натрію та екстрагували за допомогою ДХМ. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші ДХМ-МеОН: 95-5. 2-Хлор-5-йодпіридин-4-іламін отримували у вигляді білої твердої речовини. ІЕР-МС:  $m/z$  255,0(M+H)<sup>+</sup>

Стадія 2: Синтез метилового ефіру 5-етинілнікотинової кислоти



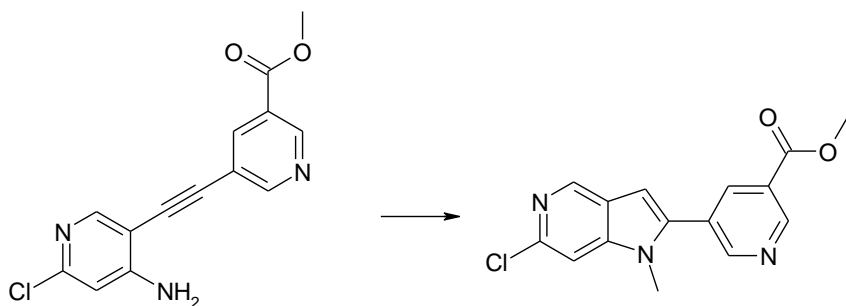
До метил 5-бромнікотинату (3,0 г, 13,89 ммоль) в ТЕА (50 мл) в атмосфері  $N_2$  додавали етинілтриметилсилан (5,83 мл, 41,7 ммоль), йодид міді(I) (0,132 г, 0,694 ммоль) та біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (0,487 г, 0,694 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували для видалення твердих речовин. Осад ретельно промивали етилацетатом. Потім фільтрат двічі промивали водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі та отримували чорну тверду речовину. При припущенні про рівну 100 % ступінь перетворення її направляли на наступну стадію для видалення TMS. Неочищену речовину розчиняли у MeOH (50 мл) та до неї додавали карбонат калію (0,480 г, 3,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвил. Тверді речовини відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші ДХМ-MeOH: 90-10 та отримували чистий продукт, метиловий ефір 5-етинілнікотинової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ІЕР-МС:  $m/z$  162,1(M+H)<sup>+</sup>

Стадія 3: Синтез метилового ефіру 5-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-ілетиніл)-нікотинової кислоти



В круглодонну колбу об'ємом 250 мл при продувці за допомогою  $N_2$  поміщали 2-хлор-5-йодпіридин-4-іамін (1,00 г, 3,93 ммоль), метиловий ефір 5-етинілнікотинової кислоти (0,633 г, 3,93 ммоль), йодид міді(I) (0,037 г, 0,196 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II)хлорид (0,138 г, 0,196 ммоль) та триетиламін (50 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували та осад ретельно промивали етилацетатом. Фільтрат двічі промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі та отримували неочищений продукт, метиловий ефір 5-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-ілетиніл)-нікотинової кислоти у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без будь-якого очищення. ІЕР-МС:  $m/z$  288,0 (M+H)<sup>+</sup>

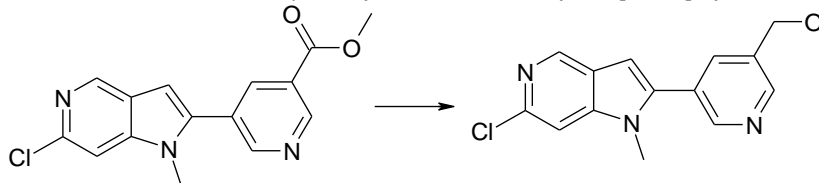
Стадія 4: Синтез метилового ефіру 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл)-нікотинової кислоти



До метиловому ефіру 5-(4-аміно-6-хлорпіридин-3-ілетиніл)-нікотинової кислоти (0,950 мг, 3,30 мкмоль) в NMP (15 мл) додавали KO<sup>t</sup>Bu (1,112 мг, 9,91 мкмоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали метилйодид (0,619 мкл, 9,91 мкмоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Реакцію зупиняли водою та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар тричі промивали водою, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі та отримували шуканий продукт, метиловий ефір 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл)-нікотинової кислоти

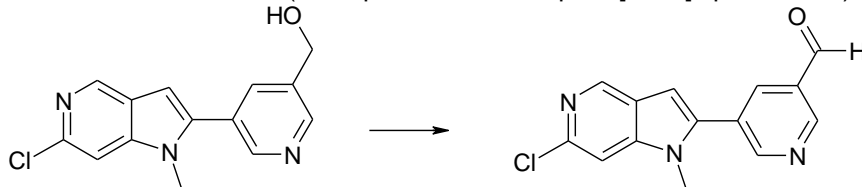
нікотинової кислоти у вигляді коричневого масла, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ІЕР-МС:  $m/z$  302,0 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 5: Синтез 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-іл]-метанолу



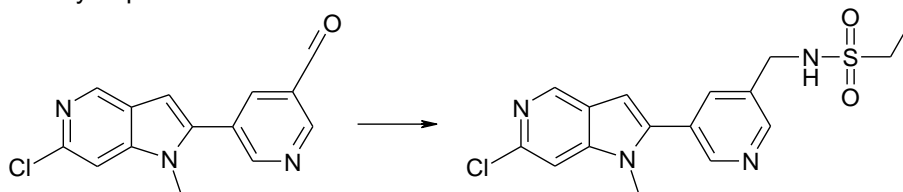
- 5 До метилового ефіру 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-нікотинової кислоти (0,780 г, 2,59 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C додавали АГЛ (алюмогідрид літію) (5,17 мл, 5,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвил. Реакцію зупиняли водою (1 мл), потім промивали 2 н. розчином NaOH (2 мл) та двічі екстрагували за допомогою ДХМ. Органічний шар сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.
- 10 Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші ДХМ-МеОН: 90-10 та отримували 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-іл]-метанол у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ІЕР-МС:  $m/z$  274,1 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 6: Синтез 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-іл]-карбальдегіду



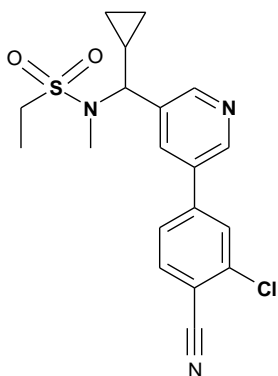
- 15 До 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-іл]-метанолу (128 мг, 0,468 ммоль) в діоксані (5 мл) додавали діоксид марганцю (407 мг, 4,68 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Шар целіту ретельно промивали за допомогою МеОН. Фільтрат концентрували у вакуумі та отримували чистий продукт, 5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-іл]-карбальдегід у вигляді жовтої твердої речовини. ІЕР-МС:  $m/z$  272,0 (M+H)<sup>+</sup>

Стадія 7: Синтез [5-(6-хлор-1-метил-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл)-піридин-3-ілметил]-аміду етансульфонової кислоти

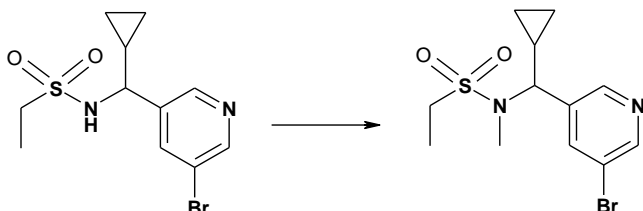


- 25 В цьому випадку використовували методику, аналогічну описаній у прикладі 55. ІЕР-МС:  $m/z$  365,1 (M+H)<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 1,38 (t, J=7,5 Гц, 3 H), 3,15 (q, J=7,3 Гц, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 8,14 (t, J=1,9 Гц, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1 H) МСВР: (ІЕР)  $m/z$  365,08448 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 365,08338].

- 30 Приклад 69: N-((5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилетансульфонамід

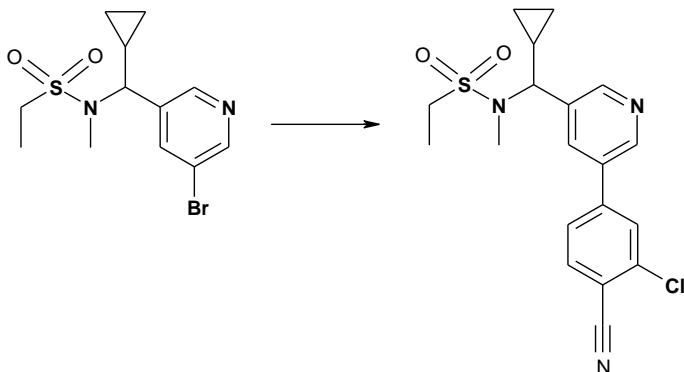


Стадія 1: Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метил-етансульфонаміду



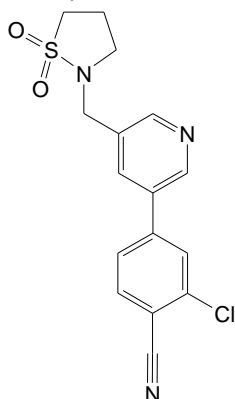
5 Йодметан (0,059 мл, 0,940 ммоль) додавали до суміші N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду (200 мг, 0,627 ммоль) та карбонату калію (130 мг, 0,940 ммоль) в ДМФА (6 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали при 60 °C впродовж 24 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та водою та суміш промивали за допомогою H<sub>2</sub>O та сольовим розчином. Органічний шар відділяли та сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрування та концентрування залишок очищали за допомогою флеш-колони та отримували 32 мг N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)-N-метилетансульфонаміду. ІЕР-МС: m/z 334,9 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Стадія 2: Синтез N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)-N-метилетансульфонаміду

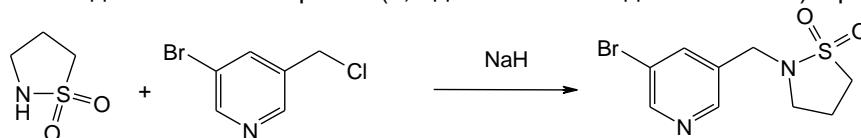


15 В цьому випадку використовували умови реакції сполучення Судзукі, аналогічні описаним у прикладі 34. ІЕР-МС: m/z 390,1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,44-0,50 (m, 1H), 0,61-0,67 (m, 1H), 0,79-0,91 (m, 2H), 1,35 (t, J=7,6 Гц, 3H), 1,60-1,69 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,19 (q, J=7,6 Гц, 2H), 4,31 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=8, 1,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J=8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (t, J=1,6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,82 (d, J=1,6 Гц, 1H).

## Приклад 70: 2-Хлор-4-[5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин-3-іл]-бензонітрил



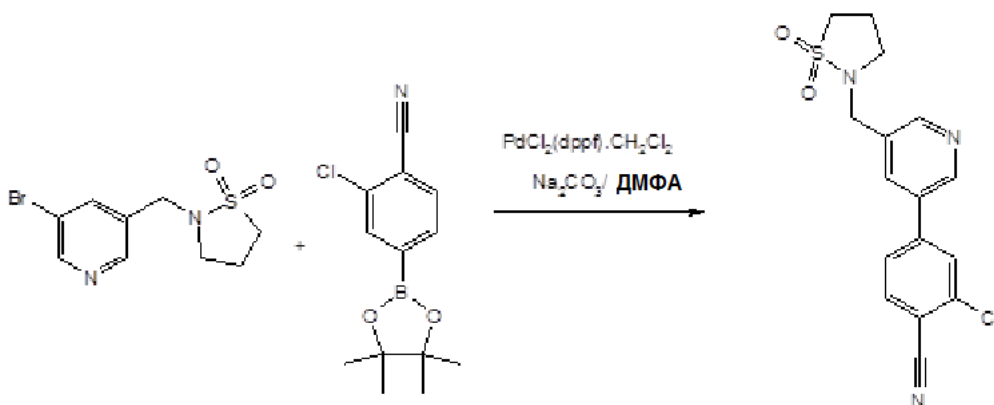
## Стадія 1: Синтез 3-бром-5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридину



5 У флакон для дослідження сцинтиляції об'ємом 40 мл поміщали 1,1-діоксоізотіазолідин (115 мг, 0,949 ммоль) та ДМФА (3 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали гідрид натрію (95 мг, 2,373 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин, потім додавали 3-бром-5-(хлорметил)піридингідрохлорид (277 мг, 1,139 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год., потім реакцію

10 зупиняли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар двічі промивали водою, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням суміші гептан-етилацетат (60-40, об./об.) та отримували 3-бром-5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин у вигляді безбарвного масла. МС (IEP)  $m/z$  292,9 (M+H)<sup>+</sup>

15 Стадія 2: Синтез 2-хлор-4-[5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин-3-іл]-бензонітрилу

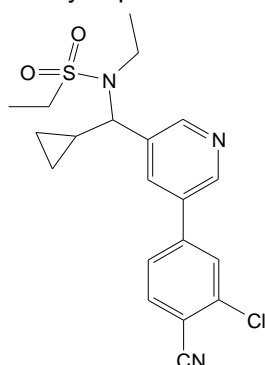


До 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (217 мг, 0,824 ммоль) в ДМФА (4 мл) додавали 3-бром-5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин (200 мг, 0,687 ммоль) та 2M водний розчин карбонату натрію (0,687 мл, 1,374 ммоль). Реакційну суміш тричі продували за допомогою N<sub>2</sub> та відкачували, потім додавали адукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28,0 мг, 0,034 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом та тричі промивали водою. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі.

25 Неочищену речовину розчиняли у ДМФА (5 мл) та очищали за допомогою Xbridge C18 при елюванні за допомогою від 10 до 100 % АЦН-вода та отримували 2-хлор-4-[5-(1,1-діоксоізотіазолідин-2-ілметил)-піридин-3-іл]-бензонітрил у вигляді білої твердої речовини. МСВР: (IEP)  $m/z$  348,0575 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 348,0573]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 2,33-2,47 (m, 2 H), 3,24-3,33 (m, 4 H), 4,37 (s, 2 H), 7,87 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H), 7,97 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 8,22 (t, J=2,1 Гц, 1 H), 8,68 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,87 (d, J=2,3 Гц, 1 H).

30

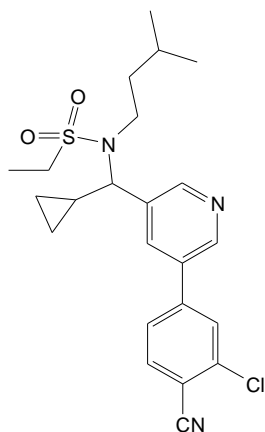
Приклад 71: {[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-етиламід  
етансульфонової кислоти



У флакон для дослідження сцинтиляції об'ємом 40 мл поміщали {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-  
5 піридин-3-іл]-циклопропілметил}-амід етансульфонової кислоти (0,075 г, 0,200 ммоль) та ДМФА  
(3 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали гідрід натрію (0,012 г, 0,299 ммоль).  
Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвил., потім додавали  
йодетан (0,050 г, 0,319 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі  
впродовж ночі. Реакцію зупиняли водою (0,5 мл) та фільтрували. Фільтрат розчиняли у ДМФА (3  
10 мл) та очищали за допомогою Xbridge C18 при елюванні за допомогою від 10 до 100 % АЦН-  
вода та отримували чистий продукт, {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-  
етиламід етансульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. МСВР: (ІЕР)  $m/z$   
404,1190[(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 404,1199]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$   
част./млн 0,52-0,68 (m, 1 H), 0,71-0,82 (m, 1 H), 0,91-1,05 (m, 2 H), 1,22 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 1,43 (t,  
15 J=7,5 Гц, 3 H), 1,60-1,88 (m, 1 H), 3,28 (q, J=7,3 Гц, 2 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 3,55-3,66 (m, 1 H),  
4,32 (d, J=10,6 Гц, 1 H), 7,93 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1 H),  
8,87 (s, 1 H), 9,04 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 9,14 (d, J=1,8 Гц, 1 H).

Сполуки прикладів 72-74 отримували за методикою, описаною у прикладі 71.

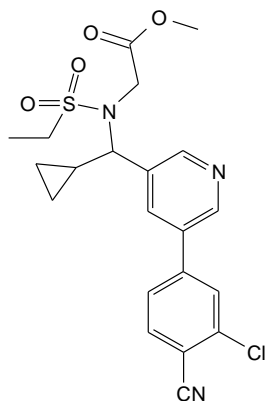
Приклад 72: {[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-(3-метилбутил)-амід  
20 етансульфонової кислоти



МСВР: (ІЕР)  $m/z$  446,1660 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 446,1669].

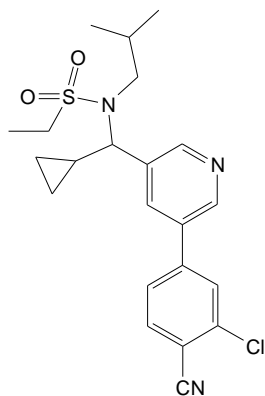
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 0,56-0,69 (m, 1 H), 0,72-0,82 (m, 1 H), 0,87 (d, J=6,3 Гц,  
3 H), 0,89 (d, J=6,3 Гц, 3 H), 0,93-1,08 (m, 2 H), 1,32-1,40 (m, 1 H), 1,43 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,50-1,62  
25 (m, 2 H), 1,67-1,80 (m, 1 H), 3,28 (q, J=7,3 Гц, 2 H), 3,37-3,44 (m, 1 H), 3,54-3,60 (m, 1 H), 4,31 (d,  
J=10,4 Гц, 1 H), 7,92 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,14 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 8,85 (s,  
1 H), 9,04 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 9,13 (d, J=2,0 Гц, 1 H).

Приклад 73: Метилловий ефір ([5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-  
етансульфоніламіно)-оцтової кислоти



5 МСВР: (ІЕР)  $m/z$  448,1088  $[(M+H)^+]$  Розраховано для  $C_{21}H_{22}ClN_3O_4S$  448,1098].  $^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD) (част./млн 0,55-0,60 (m, 1 H), 0,76-0,81 (m, 1 H), 0,87-0,91 (m, 2 H), 1,38 (t,  $J=7,3$  Гц, 3 H), 1,54-1,61 (m, 1 H), 3,34 (q,  $J=7,3$  Гц, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,27 (d,  $J=18,7$  Гц, 1 H), 4,36 (d,  $J=10,4$  Гц, 1 H), 4,38 (d,  $J=18,7$  Гц, 1 H), 7,92 (dd,  $J=8,2, 1,6$  Гц, 1 H), 8,02 (d,  $J=8,3$  Гц, 1 H), 8,14 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H), 8,94-8,96 (m, 1 H), 9,05 (d,  $J=2,0$  Гц, 1 H), 9,09 (d,  $J=2,0$  Гц, 1 H).

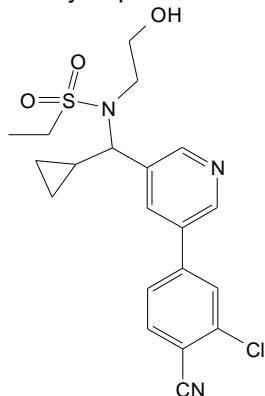
Приклад 74: {[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-ізобутиламід етансульфонової кислоти



10 МСВР: (ІЕР)  $m/z$  432,1503  $[(M+H)^+]$  Розраховано для  $C_{22}H_{26}ClN_3O_2S$  432,1512].

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 0,38-0,56 (m, 1 H), 0,71-0,80 (m, 1 H), 0,85 (d,  $J=6,6$  Гц, 3 H), 0,87 (d,  $J=6,6$  Гц, 3 H), 0,92-1,01 (m, 2 H), 1,42 (t,  $J=7,5$  Гц, 3 H), 1,70-1,88 (m, 2 H), 3,11 (dd,  $J=14,3, 8,7$  Гц, 1 H), 3,19-3,29 (m, 2 H), 3,36-3,37 (m, 1 H), 4,25 (d,  $J=10,6$  Гц, 1 H), 7,88 (dd,  $J=8,1, 1,8$  Гц, 1 H), 8,02 (d,  $J=8,1$  Гц, 1 H), 8,08 (d,  $J=1,5$  Гц, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,97 (d,  $J=4,3$  Гц, 2 H).

15 Приклад 75: {[5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-(2-гідроксиетил)-амід етансульфонової кислоти



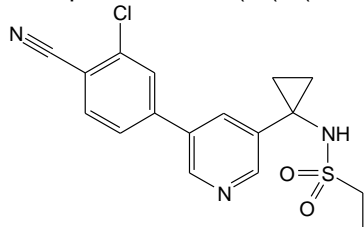
20 У флакон для дослідження сцинтиляції об'ємом 40 мл поміщали метиловий ефір ([5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил)-етан-сульфоніламіно)-оцтової кислоти (130 мг, 0,290 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакційну суміш охолоджували до  $-78^\circ C$  та додавали алюмогідрид літію (1М в ТГФ, 0,726 мл, 0,726 ммоль). Реакційну суміш перемішували при  $-78^\circ C$  впродовж 1 год. Реакцію зупиняли водою (1 мл), нагрівали до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину розчиняли у ДМСО (4 мл) та очищали за допомогою Xbridge C18 при елюванні за допомогою від 10 до 100 % АЦН-вода та отримували

{[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)-піридин-3-іл]-циклопропілметил}-(2-гідроксиетил)-амід етансульфонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

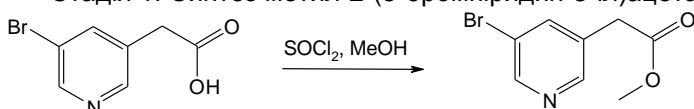
МСВР: (ІЕР)  $m/z$  420,1130 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 420,1148].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  част./млн 0,48-0,59 (m, 1 H), 0,70-0,79 (m, 1 H), 0,85-1,02 (m, 2 H), 1,40 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,66-1,79 (m, 1 H), 3,29 (q, J=7,3 Гц, 2 H), 3,41-3,49 (m, 1 H), 3,54-3,63 (m, 2 H), 3,63-3,71 (m, 1 H), 4,27 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 7,87 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,41 (t, J=1,9 Гц, 1 H), 8,85 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,89 (d, J=2,0 Гц, 1 H).

Приклад 76: N-(1-(5-(3-Хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)-етансульфонамід

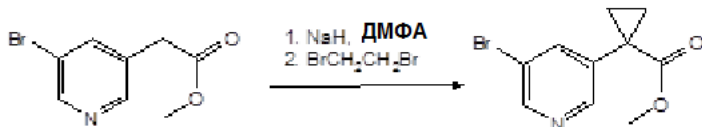


10 Стадія 1: Синтез метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)ацетату



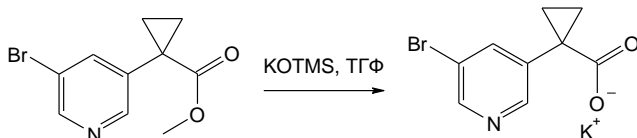
До суспензії 2-(5-бромпіридин-3-іл)оцтової кислоти (5 г, 23,14 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0 °C додавали тіонілхлорид (1,858 мл, 25,5 ммоль) та суміш перемішували при 0 °C впродовж 2 год. Цю суміш концентрували у вакуумі, повторно розчиняли у ДХМ (100 мл) та MeOH (10 мл) та додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> у воді (5 мл), потім NaHCO<sub>3</sub> (10 г). До суміші додавали силікагель (10 г) та суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію при елюванні за допомогою 0-50 % EtOAc-гептан та отримували метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)ацетат. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  част./млн 3,64 (s, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 8,01 (dd, J=2,0 Гц, 1 H), 8,48 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,61 (d, J=2,3 Гц, 1 H).

20 Стадія 2: Синтез метил-1-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату



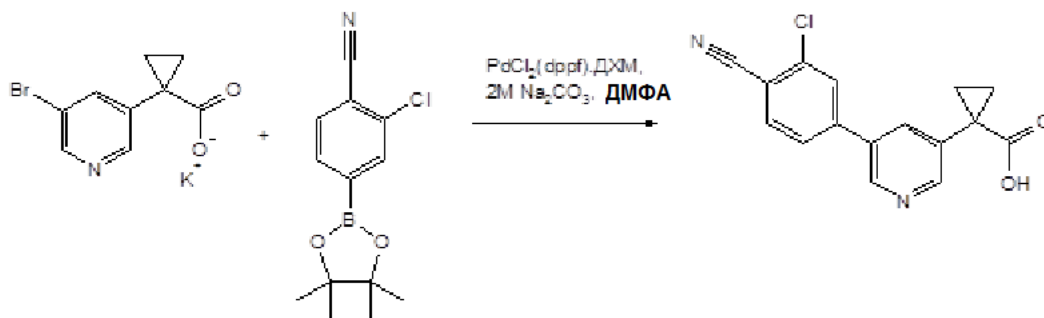
До розчину метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)ацетату (4,8 г, 20,86 ммоль) в ДМФА (100 мл) додавали 60 % NaH в мінеральному маслі (1,1 г, 45,9 ммоль) та суміш перемішували при 0 °C впродовж 15 хвил. Додавали розчин 1,2-діброметану (3,92 г, 20,86 ммоль) у ДМФА (20 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Послідовно додавали ще дві порції 60 % NaH в мінеральному маслі (200 та 450 мг) до повного перетворення. Цю суміш виливали у EtOAc (1 л) та промивали водою (60 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі та отримували масло, яке використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

30 Стадія 3: Синтез 1-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату калію



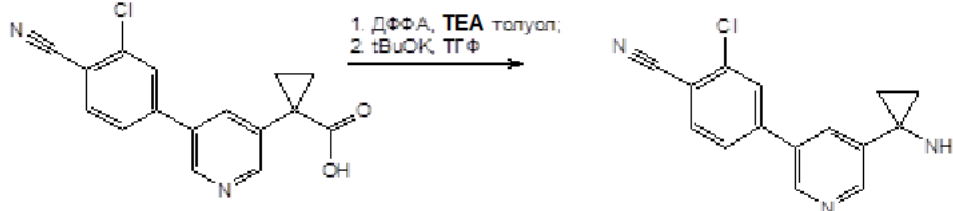
До розчину метил-1-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату (1 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали 90 % KOTMS (0,557 г, 3,9 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Цю суміш фільтрували та промивали за допомогою ТГФ та отримували 1-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилат калію. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  част./млн 0,63-0,69 (m, 2 H), 1,09-1,15 (m, 2 H), 7,79-7,80 (m, 1 H), 8,34-8,37 (m, 2 H).

Стадія 4: Синтез 1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)циклопропан-карбонової кислоти



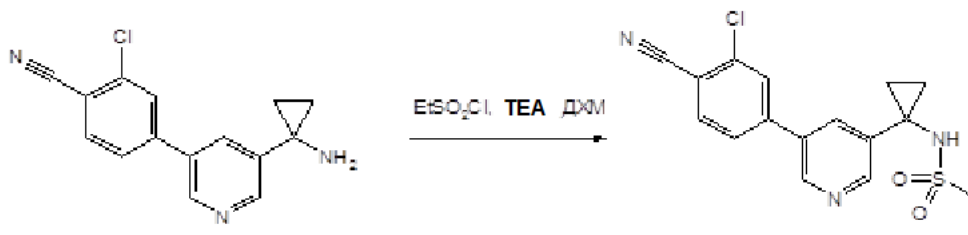
До суспензії 1-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату калію (28 мг, 0,1 ммоль), 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензонітрилу (26 мг, 0,1 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,08 мг, 5,0 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 мл, 0,2 ммоль) та суміш нагрівали при 100 °С впродовж 2 год. Цю суміш концентрували та очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-10 % MeOH-ДХМ та отримували 1-(5-(3-хлор-4-ціановеніл)піридин-3-іл)циклопропанкарбонову кислоту. МС: (ІЕР) m/z 299,0, 301,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Синтез 4-(5-(1-аміноциклопропіл)піридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу



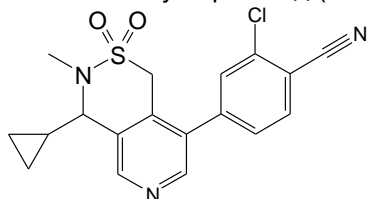
До розчину 1-(5-(3-хлор-4-ціановеніл)піридин-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (900 мг, 3,01 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали TEA (0,63 мл, 4,52 ммоль) та дифенілфосфорилазид (0,977 мл, 4,52 ммоль) та суміш нагрівали при 100°C впродовж 4 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок повторно розчиняли у ТГФ (100 мл) та додавали розчин КОtBu (2,03 г, 18,08 ммоль) в ТГФ (40 мл). Цю суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 год. Потім суміш нагрівали до кімнатної температури впродовж ночі. Додавали силікагель (10 г) та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на діоксиді кремнію при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-10 % MeOH-ДХМ та отримували 4-(5-(1-аміноциклопропіл)піридин-3-іл)-2-хлорбензонітрил. m/z 270,0, 272,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 6: Синтез N-(1-(5-(3-хлор-4-ціановеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)-етансульфонаміду

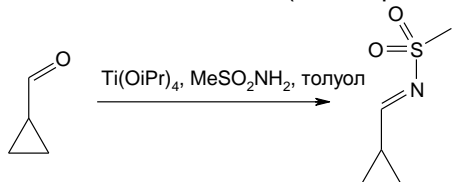


До розчину 4-(5-(1-аміноциклопропіл)піридин-3-іл)-2-хлорбензонітрилу (70 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (3 мл) при кімнатній температурі по краплям додавали TEA (0,109 мл, 0,779 ммоль) та EtSO<sub>2</sub>Cl (74 мкл, 0,779 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Цю суміш концентрували у вакуумі, повторно розчиняли у ДМФА (3 мл) та фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою Xbridge Phenyl, потім Xbridge C18 при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 20-80 % АЦН-вода та отримували N-(1-(5-(3-хлор-4-ціановеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)етан-сульфонамід. МСВР: (ІЕР) m/z 362,0712 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 362,0725]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ част./млн 1,28 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,32-1,38 (m, 2 H), 1,49-1,54 (m, 2 H), 2,90 (q, J=7,4 Гц, 2 H), 7,60 (dd, J=8,1, 1,8 Гц, 1 H), 7,74 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,79 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,01 (t, J=2,3 Гц, 1 H), 8,67 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,72 (d, J=2,3 Гц, 1 H).

Приклад 77: N-((4-Хлор-5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонамід (LHV599)



Стадія 1: Синтез N-(циклопропілметил)метансульфонаміду

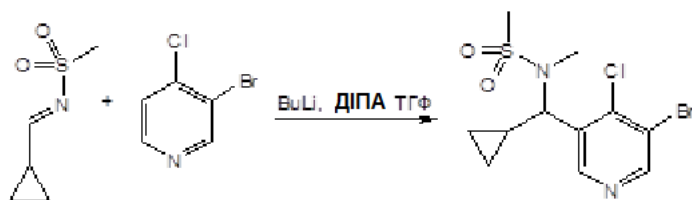


5

До розчину циклопропанкарбальдегіду (0,374 мл, 5 ммоль) та метансульфонаміду (0,523 г, 5,5 ммоль) в толуолі (15 мл) додавали ізопропоксид титану(IV) (2,93 мл, 10 ммоль) та суміш нагрівали при 100°C впродовж 1 дня. Цю суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Залишок витримували у високому вакуумі впродовж 30 хвилин та отримували двофазну суміш. Верхній шар відкидали. Залишок використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

10

Стадія 2: Синтез N-((5-бром-4-хлорпіридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонаміду



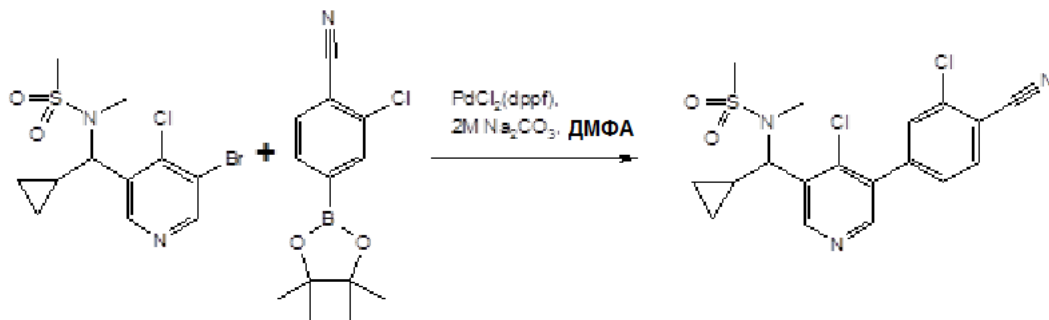
15

До розчину ДІПА (1,71 мл, 12 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78°C додавали 1,6М BuLi (7,5 мл, 12,0 ммоль) та суміш перемішували при -78°C впродовж 2 год. За допомогою канюлі розчин ДАЛ додавали до розчину 3-бром-4-хлорпіридину (2,117 г, 11 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °C та суміш перемішували при -78 °C впродовж 1 год. Додавали розчин N-(циклопропілметил)метансульфонаміду (10 ммоль, неочищена суміш) в ТГФ (50 мл) та суміш перемішували при -78 °C впродовж 1 год. Додавали розчин MeI (0,625 мл, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) та суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж ночі. Додавали воду (0,5 мл) та суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-50 % EtOAc-гептан та отримували N-((5-бром-4-хлорпіридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонамід. МС(ІЕР): m/z 353,0, 355,0 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

Стадія 3: Синтез N-((4-хлор-5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонаміду

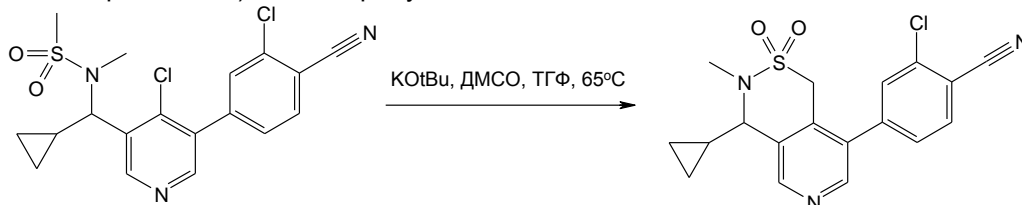


30

До розчину N-((5-бром-4-хлорпіридин-3-іл)-(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонаміду (1,03 г, 2,9 ммоль) та 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензонітрилу (2,29 г, 8,7 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (118 мг, 0,145 ммоль) та 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у

воді (2,9 мл, 5,8 ммоль) та суміш нагрівали при 85 °С впродовж 7 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (100 мл), екстрагували за допомогою EtOAc (200 мл × 3), промивали водою (20 мл × 3) та сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Цю суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі при елюванні в градієнтному режимі за допомогою 0-50 % EtOAc-гептан та отримували N-((4-хлор-5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонамід. МС(ІЕР): m/z 410,1, 412,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Синтез 2-хлор-4-(4-циклопропіл-3-метил-2,2-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-2-тіа-3,6-діазанафталін-8-іл)-бензонітрилу

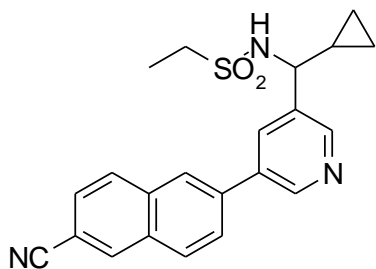


До розчину N-((4-хлор-5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонамід (51 мг, 0,124 ммоль) в ТГФ (10 мл) та ДМСО (0,1 мл) додавали 1М KOtBu в ТГФ (0,37 мл, 0,37 ммоль) та суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 65 °С впродовж 10 хвилин. Реакцію зупиняли за допомогою MeOH (2 мл) та концентрували. Залишок очищали за допомогою Xbridge C18 при елюванні за допомогою 20-100 % АЦН-вода та отримували 2-хлор-4-(4-циклопропіл-3-метил-2,2-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-2-тіа-3,6-діазанафталін-8-іл)-бензонітрил.

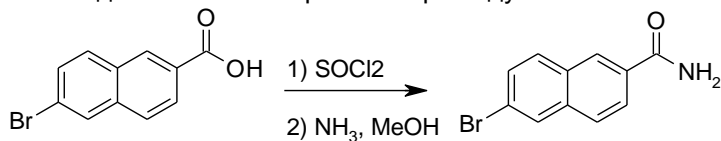
МСВР: (ІЕР) m/z 374,0731 [(M+H)<sup>+</sup> Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 374,0725].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ част./млн -0,79 - -0,69 (m, 1 H), 0,12-0,21 (m, 1 H), 0,29-0,41 (m, 2 H), 0,99-1,11 (m, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 3,98 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 4,71-4,84 (m, 2 H), 7,35 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,63 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 7,84 (d, J=1,3 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 8,57 (d, J=5,1 Гц, 1 H).

Приклад 78: N-((5-(6-Ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)етансульфонамід

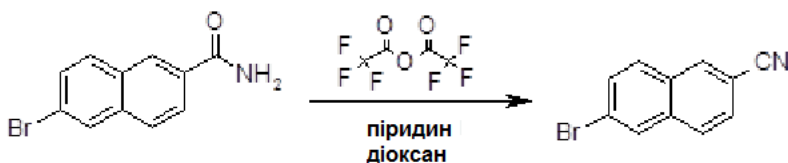


Стадія 1: Синтез 6-бром-2-нафтаміду



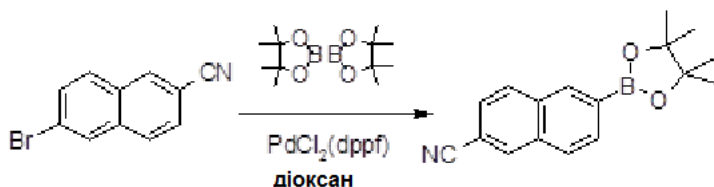
6-Бром-2-нафтойну кислоту (2 г, 7,97 ммоль) перемішували в тіонілхлориді (13,28 мл) при 70 °С впродовж 16 годин. Після концентрування у вакуумі залишок повторно розбавляли за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та повторно концентрували. До проміжного хлорангідриду кислоти додавали аміак в MeOH (7 М, 13,66 мл, 96 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім суміш концентрували. Залишок переносили в AcOEt, фільтрували, промивали за допомогою AcOEt та потім сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі. Шукану сполуку (1,802 г, 90 %) виділяли у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (M+1) 251,9, t=1,34 хвилин.

Стадія 2: Синтез 6-бром-2-нафтонітрилу



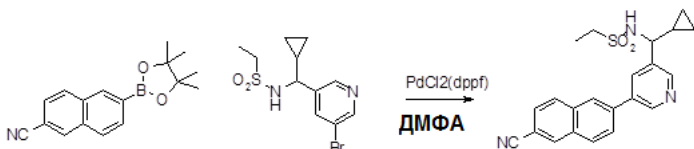
До 6-бром-2-нафтаміду (1 г, 4,00 ммоль) в діоксані (8,00 мл) при 0 °С по краплям додавали піридин (0,647 мл, 8,00 ммоль) та потім ангідрид трифтороцтової кислоти (0,621 мл, 4,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Реакцію зупиняли за допомогою  $\text{H}_2\text{O}$  та двічі екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ , сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували. Шукану сполуку (653 мг, 70 %) виділяли у вигляді бежевої твердої речовини та використовували на наступній стадії без обробки.

Стадія 3: Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-нафтонітрилу



Суміш 6-бром-2-нафтонітрилу (653 мг, 2,81 ммоль), біс(пінаколято)дибору (857 мг, 3,38 ммоль), ацетату калію (552 мг, 5,63 ммоль) та адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (115 мг, 0,141 ммоль) в 1,4-діоксані (9,379 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 1 год. Цю суміш концентрували та залишок очищали за допомогою Biotage (0-10 %  $\text{EtOAc}$ /гептан; колонка SNAP50) та отримували шукану сполуку (466 мг, 59 %) у вигляді бежевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 1,33 (s, 12 H) 7,53 (dd,  $J=8,53$ , 1,58 Гц, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,27$  Гц, 1 H) 7,83-7,92 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H).

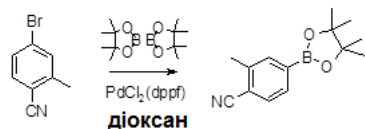
Стадія 4: Синтез N-((5-(6-ціанонафталін-2-іл)піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)етансульфонаміду



Суміш 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-нафтонітрилу (335 мг, 1,200 ммоль), N-((5-бромпіридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонаміду (319 мг, 1 ммоль), карбонату натрію (2 М) у воді (1,000 мл, 2,000 ммоль), адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40,8 мг, 0,050 ммоль) в ДМФА (4,000 мл) нагрівали при 100 °С впродовж 30 хвилин. Реакцію зупиняли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  та двічі екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$ , сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували. Залишок очищали за допомогою Biotage (10-100 %  $\text{EtOAc}$ /гептан; колонка SNAP25) та отримували шукану сполуку (106 мг, 27 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  част./млн 0,43-0,55 (m, 1 H) 0,56-0,69 (m, 2 H) 0,69-0,83 (m, 1 H) 1,28 (t,  $J=7,36$  Гц, 3 H) 1,25-1,39 (m, 1 H) 2,82-3,10 (m, 2 H) 3,95 (d,  $J=9,09$  Гц, 1 H) 7,73 (dd,  $J=8,53$ , 1,45 Гц, 1 H) 8,00 (dd,  $J=8,59$ , 1,71 Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,28-8,35 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H) 8,65 (d,  $J=2,02$  Гц, 1 H) 8,90 (d,  $J=2,08$  Гц, 1 H). РХ-МС ( $M+1$ ) 392,2. Енантіомери розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ (IA 21×250 мм, швидкість потоку: 14 мл/хвил., 60 % гептан 20 % метанол 20 % етанол) та отримували енантіомер 1 з часом утримання (14,10 хвил.) та енантіомер 2 з часом утримання (18,16 хвил.).

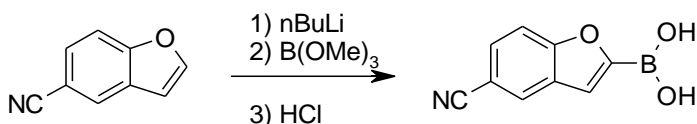
Сполуки прикладів 79-83 отримували за тією ж методикою, яка описана на стадії 4 прикладу 78. Синтез відповідних проміжних продуктів проводили, як описано вище.

Синтез 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу

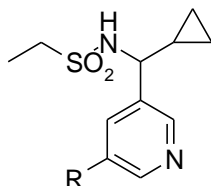


Суміш 4-бром-2-метилбензонітрилу (1 г, 5,10 ммоль), біс(пінаколято)дибору (1,554 г, 6,12 ммоль), ацетату калію (1,001 г, 10,20 ммоль) та адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,208 г, 0,255 ммоль) в 1,4-діоксані (12,75 мл) нагрівали при 80 °С впродовж 5 год. Цю суміш концентрували та залишок очищали за допомогою Biotage (0-10 %  $\text{EtOAc}$ /гептан; колонка SNAP50) та отримували сполуку 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил у вигляді білої твердої речовини (860 мг, 69 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  част./млн 1,28 (s, 12 H) 2,38-2,52 (m, 3 H) 7,51 (d,  $J=7,64$  Гц, 1 H) 7,55-7,64 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H).

Синтез 5-ціанобензофуран-2-ілборонової кислоти

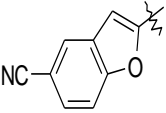
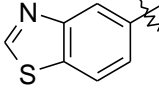
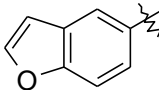


- 5 До бензофуран-5-карбонітрилу (500 мг, 3,49 ммоль) в ТГФ (9,98 мл) при -78 °С по краплям додавали nBuLi 1,6М в гексанах (2,401 мл, 3,84 ммоль). Цю суміш перемішували впродовж 30 хвил. при цій температурі та потім по краплям додавали триметилборат (0,858 мл, 7,68 ммоль). Суміш перемішували впродовж 20 хвил. та потім додавали HCl 2 н. (11,52 мл, 23,05 ммоль). Баню видаляли та перемішування продовжували впродовж 30 хвил. Цю суміш розбавляли водою та тричі екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували. Потім неочищену 5-ціанобензофуран-2-ілборонову кислоту (623 мг, 87 %) сушили та використовували на наступній стадії без обробки.

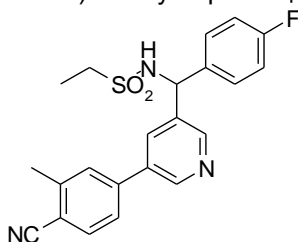


10

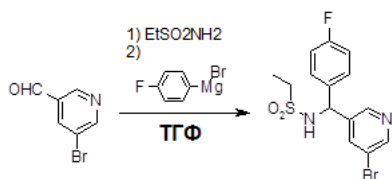
Приклад	R	Назва	Характеристики	Хіральна ВЕРХ
79		N-(циклопропіл(5-(хінолін-6-іл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,46-0,53 (m, 1 H) 0,58-0,67 (m, 2 H) 0,72-0,81 (m, 1 H) 1,21-1,37 (m, 1 H) 1,29 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 2,88-3,08 (m, 2 H) 3,95 (d, J=9,09 Гц, 1 H) 7,61 (dd, J=8,34, 4,36 Гц, 1 H) 8,11-8,20 (m, 2 H) 8,28-8,34 (m, 2 H) 8,47-8,52 (m, 1 H) 8,64 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 8,87-8,92 (m, 2 H). PX-МС (M+1) 392,2, t=1,51 хвил.	
80		Енантіомер 1: (R)-N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)-піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)-етансульфонамід Енантіомер 2: (S)-N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)-піридин-3-іл)(циклопропіл)-метил)-етансульфонамід	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,43-0,50 (m, 1 H) 0,56-0,65 (m, 2 H) 0,69-0,82 (m, 1 H) 1,26 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 1,27-1,27 (m, 1 H) 2,63 (t, J=0,82 Гц, 3 H) 2,87-3,06 (m, 2 H) 3,91 (d, J=9,16 Гц, 1 H) 7,65-7,70 (m, 1 H) 7,74-7,78 (m, 1 H) 7,80 (d, J=8,08 Гц, 1 H) 8,18 (t, J=2,21 Гц, 1 H) 8,62-8,66 (m, 1 H) 8,77 (d, J=2,21 Гц, 1 H). PX-МС (M+1) 356,1, t=1,43 хвил.	AS-H (21×250 мм, 18 мл/хвил. 80 % гептан 20 % етанол) час утримання для енантіомеру 1 (11,58 хвил.) та енантіомеру 2 (15,08 хвил.)

Приклад	R	Назва	Характеристики	Хіральна ВЕРХ
81		N-((5-(5-ціанобензофуран-2-іл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,41-0,54 (m, 1 H) 0,54-0,70 (m, 2 H) 0,70-0,83 (m, 1 H) 1,18-1,38 (m, 1 H) 1,28 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 2,83-3,12 (m, 2 H) 3,92 (d, J=9,22 Гц, 1 H) 7,54 (dd, J=0,76, 0,19 Гц, 1 H) 7,70 (dd, J=8,59, 1,64 Гц, 1 H) 7,71-7,84 (m, J=8,59 Гц, 1 H) 8,04-8,19 (m, 1 H) 8,41 (t, J=2,08 Гц, 1 H) 8,64 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 9,04 (d, J=2,08 Гц, 1 H). PX-МС (M+1) 382,1, t=1,50 хвил.	IA (21×250 мм 14 мл/хвил. 40 % гептан 60 % етанол) час утримання для енантіомеру 1: (12,94 хвил.) та енантіомеру 2: (16,92 хвил.)
82		N-((5-(бензо[d]тіазол-5-іл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,40-0,56 (m, 1 H) 0,56-0,70 (m, 2 H) 0,70-0,83 (m, 1 H) 1,17-1,40 (m, 4 H) 2,79-3,08 (m, 2 H) 3,94 (d, J=9,03 Гц, 1 H) 7,84 (dd, J=8,40, 1,77 Гц, 1 H) 8,23 (d, J=8,40 Гц, 1 H) 8,25-8,32 (m, 1 H) 8,38 (d, J=1,45 Гц, 1 H) 8,62 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 8,84 (d, J=2,15 Гц, 1 H) 9,33 (s, 1 H). PX-МС (M+1) 374,1, t=1,29 хвил.	
83		N-((5-(бензофуран-5-іл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 0,41-0,56 (m, 1 H) 0,56-0,68 (m, 2 H) 0,68-0,84 (m, 1 H) 1,22-1,39 (m, 4 H) 2,83-3,09 (m, 2 H) 3,91 (d, J=9,09 Гц, 1 H) 6,94 (dd, J=2,21, 0,82 Гц, 1 H) 7,52-7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J=2,21 Гц, 1 H) 7,88-7,99 (m, 1 H) 8,07-8,25 (m, 1 H) 8,55 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 8,75 (d, J=2,15 Гц, 1 H). PX-МС (M+1) 357,1, t=1,39 хвил.	

Приклад 84:  
метил)етансульфонамід

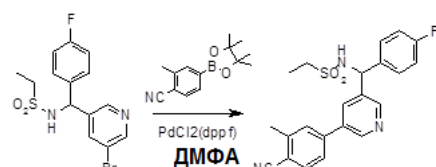


N-((5-(4-Ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)-



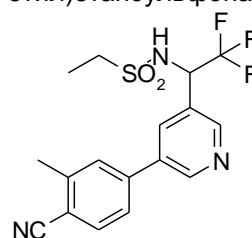
Суміш 5-бромпіридин-3-карбальдегіду (0,930 г, 5 ммоль), етансульфонаміду (0,682 г, 6,25 ммоль) та ізопропoxиду титану(IV) (2,93 мл, 10,00 ммоль) в толуолі (10 мл) нагрівали при 100 °C впродовж 4 год. Після концентрування залишок розчиняли у ТГФ (12,5 мл) та при -78 °C по краплям додавали (4-фторфеніл)магнійбромід (1 М в ТГФ, 12,50 мл, 12,50 ммоль). Цю суміш перемішували при -78 °C впродовж 45 хвилин. Реакцію зупиняли насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl та двічі екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою Biotage (10-40 % AcOEt/гептан; колонка SNAP25) та отримували шукану сполуку (986 мг, 53 %) у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС (М+1) 375,0.

Стадія 2: Синтез N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)-метил)етансульфонаміду

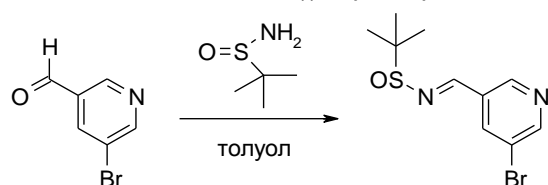


Шукану сполуку (413 мг, вихід 75 %) отримували за методикою, описаною на стадії 4 прикладу 78. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 1,19 (t, J=7,39 Гц, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,92-3,00 (m, 2 H) 5,89 (s, 1 H) 7,06-7,22 (m, 2 H) 7,37-7,51 (m, 2 H) 7,57-7,69 (m, 1 H) 7,69-7,75 (m, 1 H) 7,78 (d, J=8,02 Гц, 1 H) 8,12 (td, J=2,15, 0,63 Гц, 1 H) 8,55 (d, J=2,08 Гц, 1 H) 8,78 (d, J=2,21 Гц, 1 H). РХ-МС (М+1) 410,3.

Приклад 85: N-(1-(5-(4-Ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил)етансульфонамід

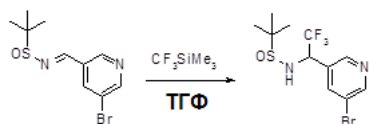


Стадія 1: Синтез N-((5-бромпіридин-3-іл)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинаміду



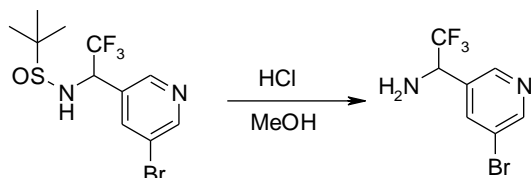
Суміш 5-бромпіридин-3-карбальдегіду (2 г, 10,75 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинаміду (1,434 г, 11,83 ммоль) та ізопропoxиду титану(IV) (12,60 мл, 43,0 ммоль) в толуолі (53,8 мл) перемішували впродовж 16 год. при кімнатній температурі. Додавали сольовий розчин та осад видаляли та промивали за допомогою AcOEt. Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували та отримували шукану сполуку, яку використовували на наступній стадії без обробки. РХ-МС (М+1) 291,0.

Стадія 2: Синтез N-(1-(5-бромпіридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил)-2-метилпропан-2-сульфинаміду



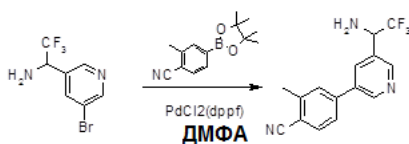
Суміш N-((5-бромпіридин-3-іл)метилєн)-2-метилпропан-2-сульфинамїду (10,75 ммоль) та тетрабутиламонїдїфтортрифєнілсилїкату (IV) (6,38 г, 11,83 ммоль) в ТГФ (53,8 мл) охолоджували до -78 °С. Потїм по краплям додавали 2М розчин (трифторметил)триметилсилану в ТГФ (6,45 мл, 12,90 ммоль) та сумїш перемїшували при -78 °С впродовж 2 год. Додавали сольовий розчин та осад видаляли та промивали за допомогою AcOEt. Фїльтрат сушили над MgSO<sub>4</sub>, фїльтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою Biotage (0-15 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; колонка SNAP50) та отримували шукану сполуку (2,96 г, 77 %) у виглядї свїтло-жовтої твердої речовини. РХ-МС (М+1) 361,0.

Стадія 3: Синтез 1-(5-бромпіридин-3-їл)-2,2,2-трифторетанамїну



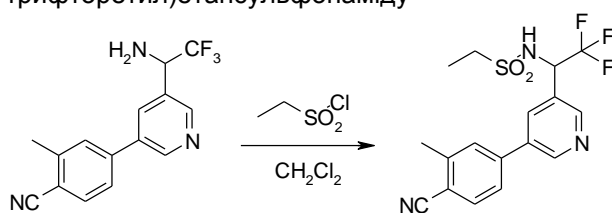
До N-((5-бромпіридин-3-їл)-2,2,2-трифторетил)-2-метилпропан-2-сульфинамїду (1,5 г, 4,18 ммоль) в MeOH (8,35 мл) по краплям додавали 4 н. HCl в діоксанї (2,088 мл, 8,35 ммоль) та сумїш перемїшували при кїмнатній температурї впродовж 16 год. Концентрували та потїм реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та двїчі екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом магнїю, фїльтрували, концентрували. Шукану сполуку видїляли у виглядї свїтло-жовтого масла та використовували на наступній стадїї без обробки. РХ-МС (М+1) 257,0, t=1,05 хвил.

Стадія 4: Синтез 4-(5-(1-амїно-2,2,2-трифторетил)піридин-3-їл)-2-метилбензонїтрилу



Шукану сполуку (322 мг, 53 %) отримували за методикою, описаною вище на стадїї 4 прикладу 78. РХ-МС (М+1) 292,2.

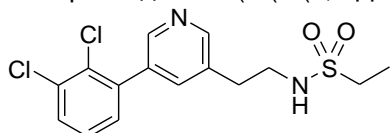
Стадія 5: Синтез N-(1-(5-(4-ціано-3-метилфєніл)піридин-3-їл)-2,2,2-трифторетил)етансульфонамїду



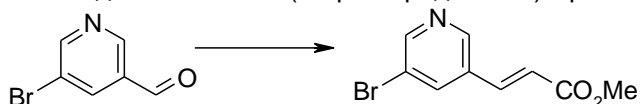
До розчину 4-(5-(1-амїно-2,2,2-трифторетил)піридин-3-їл)-2-метил-бензонїтрилу (322 мг, 1,105 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,5 мл) при 0 °С додавали триетиламїн (462 мкл, 3,32 ммоль) та етансульфонїлхлорид (115 мкл, 1,216 ммоль). Цю сумїш перемїшували впродовж 16 годин при кїмнатній температурї. Реакцію зупиняли насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> та двїчі екстрагували за допомогою EtOAc, сушили над сульфатом магнїю, фїльтрували, концентрували. Залишок очищали за допомогою Biotage (10-50 % EtOAc/гептан; колонка SNAP25) та отримували шукану сполуку (67 мг, 16 %). РХ-МС (М+1) 384,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ част./млн 1,28 (t, J=7,33 Гц, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 2,96-3,19 (m, 2 H) 5,47 (q, J=7,89 Гц, 1 H) 7,66-7,72 (m, 1 H) 7,76-7,79 (m, 1 H) 7,81 (d, J=8,02 Гц, 1 H) 8,24-8,43 (m, 1 H) 8,76 (d, J=2,27 Гц, 1 H) 8,93 (d, J=2,21 Гц, 1 H).

Енантіомери роздїляли за допомогою хїральної ВЕРХ (OD-H, 21×250 мм, 18 мл/хвил., 70 % гептан 30 % етанол) та отримували енантіомер 1 з часом утримання (7,03 хвил.) та енантіомер 2 з часом утримання (11,46 хвил.).

## Приклад 86: N-(2-(5-(2,3-Дихлорфеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід



## Стадія 1: Синтез 3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилату

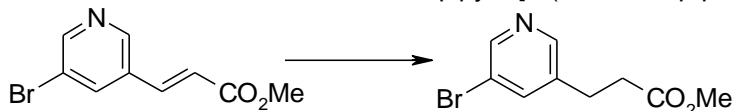


5 До розчину метилдіетилфосфоацетату (2,4 мл, 13,13 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С по краплям додавали BuLi (8,21 мл, 13,13 ммоль). Через 10 хвил. при цій температурі додавали розчин 5-бром-3-піридинкарбосальдегіду (2,443 г, 13,13 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвил., потім реакцію зупиняли водою. Цю суміш екстрагували за допомогою EtOAc, промивали сольовим розчином,

10 об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували та отримували 3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилат (3,25 г, 13,43 ммоль, вихід 100 %) у вигляді білої твердої речовини.

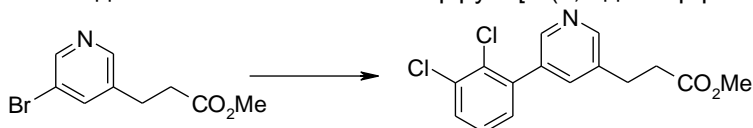
ІЕР-МС m/z: 243 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 3,80 (s, 3H), 6,52 (d, J=16 Гц, 1H), 7,63 (d, J=16 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

## 15 Стадія 2: Синтез метилового ефіру 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-акрилової кислоти



20 До розчину 3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилату (180 мг, 0,744 ммоль) та гексагідрату хлориду нікелю (17,6 мг, 0,074 ммоль) в MeOH (3 мл) при 0 °С додавали борогідрид натрію (56,3 мг, 1,487 ммоль). Цю суміш перемішували впродовж 30 хвил. при кімнатній температурі. Додавали сольовий розчин та етилацетат та органічний шар відділяли та двічі промивали сольовим розчином. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували та отримували 155 мг неочищеного метилового ефіру 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти. ІЕР-МС m/z: 246[M+1]<sup>+</sup>.

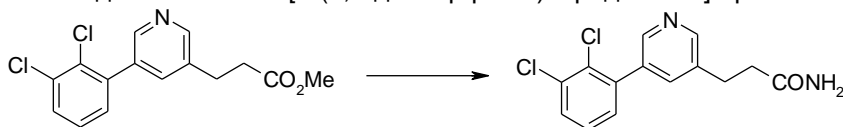
## Стадія 3: Синтез метилового ефіру 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти



25 Суміш метилового ефіру 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти (155 мг), 2,3-дихлорбензолборонової кислоти (142 мг, 0,744 ммоль), адукту PdCl<sub>2</sub>(dppf).CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (48,6 мг, 0,059 ммоль) та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 0,929 мл, 1,859 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагрівали при 100 °С. Через 40 хвил. розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-колони (EtOAc/гептан=0-20-25 %, об./об.) та отримували метиловий ефір 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти (101 мг, 0,326 ммоль, 43 % вихід). ІЕР-МС m/z: 310 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 2,71 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,23 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,52 (s, 2H).

30

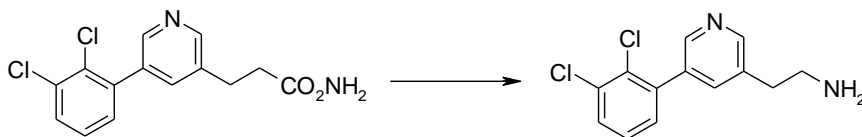
## Стадія 4: Синтез 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонаміду



35 Суміш 3-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти метилового ефіру та аміаку (7 н. в MeOH, 2 мл, 14,00 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Додавали аміак (7 н. в MeOH, 1 мл, 7,00 ммоль) та реакційну суміш перемішували впродовж ще 24 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення. ІЕР-МС m/z: 295 [M+1]<sup>+</sup>.

40

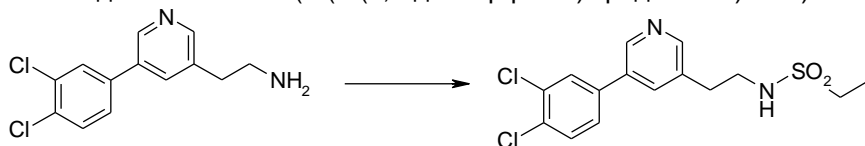
## Стадія 5: Синтез 2-[5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл]-етиламіну



Розчин гідроксиду натрію (78 мг, 1,951 ммоль) у воді (4 мл) охолоджували до 0 °С та додавали бром (0,020 мл, 0,390 ммоль). Потім суміш перемішували впродовж декількох хвилин, додавали 3-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)пропанамід (96 мг, 0,325 ммоль) в EtOH (1,000 мл). Перемішування продовжували при 0 °С, поки розчин не ставав прозорим. Температуру реакційної суміші підвищували до 95 °С та перемішували впродовж 1 год. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений 2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)етанамін (35 мг, 0,131 ммоль, вихід 40,3 %) отримували та використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

ІЕР-МС m/z: 267 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадія 6: Синтез N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)етил)етан-сульфонаміду

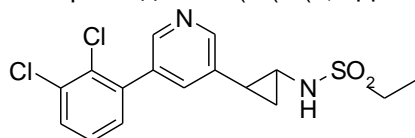


До розчину 2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)етанаміну (35 мг, 0,131 ммоль) в піридині (3 мл) при 0 °С додавали етансульфонілхлорид (0,037 мл, 0,393 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc та водою, екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очищення за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (елюент; 60 %EtOAc/гептан, об./об.) забезпечувало одержання N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонаміду (8,1 мг, 0,023 ммоль, 17 % вихід).

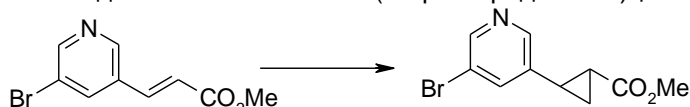
ІЕР-МС m/z: 359 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,33 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,99 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,01 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3,47 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,33 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

Приклад 87: N-(2-(5-(2,3-Дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)етан-сульфонамід

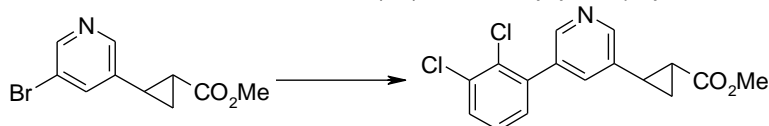


Стадія 1: Синтез метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату



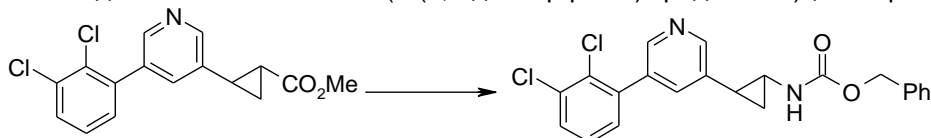
ДМСО (20 мл) повільно додавали до суміші гідриду натрію (0,215 г, 5,37 ммоль) та триметилсульфоксоніййодиду (1,227 г, 5,58 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвил. та потім додавали (Е)-метил-3-(5-бромпіридин-3-іл)акрилат (1 г, 4,13 ммоль) в ДМСО (8 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 хвил. Додавали воду з льодом та EtOAc. Органічний шар промивали водою та сольовим розчином. Водний шар двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш-колонки (EtOAc/гептан=0-30 %, об./об.) та отримували метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилат (257 мг, 1,004 ммоль, 24 % вихід). ІЕР-МС m/z: 358[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц); δ 1,33-1,38 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,49-2,54 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,51 (t, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,53 (t, J=2,0 Гц, 1H).

Стадія 2: Синтез метил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропан-карбоксилату



Суміш 2,3-дихлорфенілборонової кислоти (279 мг, 1,464 ммоль), метил-2-(5-бромпіридин-3-іл)циклопропанкарбоксилату (357 мг, 1,394 ммоль), адукту  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (114 мг, 0,139 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 М у воді, 1,743 мл, 3,49 ммоль) в ДМФА (7 мл) нагрівали при 100 °С в атмосфері азоту. Через 1 годину розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-колони ( $\text{EtOAc}$ /гептан=0-25 %, об./об.) та отримували метил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)-піридин-3-іл)циклопропанкарбоксилат (335 мг, 1,040 ммоль, 74 % вихід). ІЕР-МС  $m/z$ : 322 $[\text{M}+1]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) 1,38-1,41 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,21 (dd,  $J=7,6$ , 1,2 Гц, 1H), 7,30 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,53 (dd,  $J=7,6$ , 1,2 Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,50 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H).

Стадія 3: Синтез бензил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл-карбамату

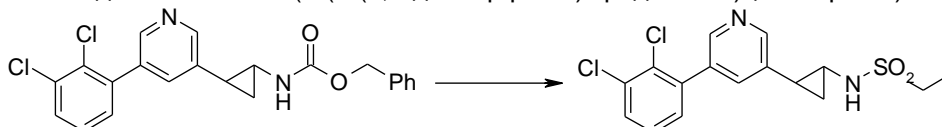


До розчину метил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропан-карбоксилату (270 мг, 0,838 ммоль) в MeOH (3 мл) при кімнатній температурі додавали NaOH (5 М у воді, 0,503 мл, 2,51 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакцію зупиняли шляхом додавання HCl (5 М у воді) та суміш екстрагували сумішшю  $\text{AcOEt}$ /трифторетанол (10:1). Екстракт промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриману неочищену речовину розчиняли у толуолі (7 мл). Дифенілфосфоноазид (0,272 мл, 1,257 ммоль), триетиламін (0,175 мл, 1,257 ммоль) додавали до розчину, який перемішували впродовж 12 годин при 100 °С. До реакційної суміші додавали бензиловий спирт (0,523 мл, 5,03 ммоль) та цю суміш перемішували впродовж ще 4 годин. При кімнатній температурі додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  та суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Екстракт промивали водою та сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі.

Очищення за допомогою флеш-колони ( $\text{EtOAc}$ /гептан=0-50 %, об./об.) забезпечувало одержання бензил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропілкарбамату (94,1 мг, 0,228 ммоль, 27 % вихід).

ІЕР-МС  $m/z$ : 413 $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  част./млн 1,27-1,33 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,21 (bs, 1H), 7,29 (t,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,52 (dd,  $J=8,0$ , 0,6 Гц, 2H), 8,48 (s, 2H).

Стадія 4: Синтез N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)-етансульфонамід



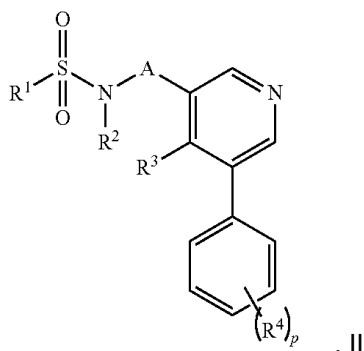
До розчину бензил-2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл-карбамату (94 мг, 0,227 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 °С додавали  $\text{BBr}_3$  (0,682 мл, 0,682 ммоль). Цю реакційну суміш перемішували впродовж 1 год. при 0 °С. Реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$  та суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Екстракт промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у піридині (3,00 мл) та до розчину додавали етансульфонілхлорид (0,086 мл, 0,910 ммоль). Цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 1 год. додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  у воді. Цю суміш екстрагували за допомогою  $\text{AcOEt}$ . Екстракт промивали сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш-колони ( $\text{EtOAc}$ /гептан=0-50 %, об./об.) та отримували N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)етансульфонамід (6,2 мг, 0,017 ммоль, 7 % вихід). ІЕР-МС  $m/z$ : 371 $[\text{M}+1]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) 1,31 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,38-1,43 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,14 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,41 (dd,  $J=7,6$ , 2,0 Гц, 1H), 7,47 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,57 (t,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,65 (dd,  $J=7,6$ , 2,0 Гц, 1H), 8,46 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,53 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Можна бачити, що сполуки, запропоновані у даному винаході, застосовні як інгібітори активності альдостеронсинтази та тому застосовні для лікування захворювань та патологічних станів, опосередкованих альдостеронсинтазою, таких як метаболічні захворювання, розкриті в даному винаході.

Слід розуміти, що даний винахід описано тільки у вигляді прикладу та без відхилення від обсягу та суті даного винаходу в нього можуть бути внесені зміни.

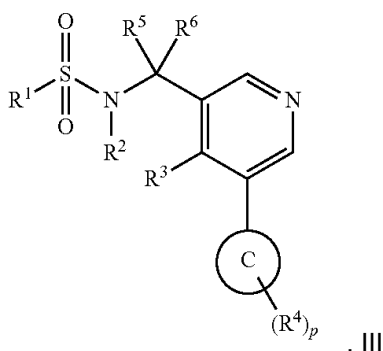
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули II:



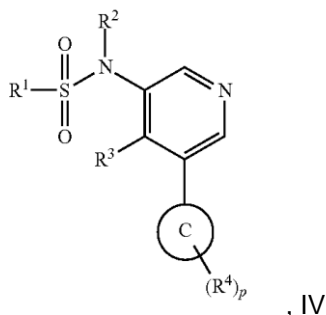
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій  
 А позначає зв'язок, -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>5</sup>- або -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-;  
 R<sup>1</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
 алкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арилоксі-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, гетероарил або гетероцикліл, де алкіл, арил, гетероарил,  
 гетероцикліл необов'язково заміщені 1-5 групами R<sup>7</sup>;  
 10 R<sup>2</sup> позначає H, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл;  
 R<sup>3</sup> позначає H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, ціаногрупу, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
 алкоксигрупу, гідроксигрупу, нітрогрупу, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл) або -N(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл)<sub>2</sub>;  
 кожен R<sup>4</sup> незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-  
 C<sub>7</sub>-циклоалкіл, ціаногрупу, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, галоген-  
 15 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, гідроксигрупу, карбоксигрупу, нітрогрупу, сульфоніл, сульфамойл,  
 сульфонамідну групу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, гетероцикліл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арилоксигрупу, гетероциклілоксигрупу, -  
 SH, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, -C(O)O-арил, -C(O)O-гетероцикліл, -C(O)O-гетероарил, -C(O)NR<sup>2</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
 алкіл, -C(O)NR<sup>2</sup>-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, -C(O)NR<sup>2</sup>-гетероарил, -C(O)NR<sup>2</sup>-гетероцикліл, -NR<sup>2</sup>C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-  
 алкіл, -NR<sup>2</sup>C(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, -NR<sup>2</sup>C(O)-гетероарил, -NR<sup>2</sup>C(O)-гетероцикліл, -OC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, -  
 20 OC(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, -OC(O)-гетероарил та -OC(O)-гетероцикліл; де R<sup>4</sup> необов'язково заміщений  
 1-5 групами R<sup>7</sup>;  
 R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup> незалежно позначають C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл,  
 гетероцикліл;  
 кожен R<sup>7</sup> незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-  
 25 C<sub>7</sub>-алкоксигрупу, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арилоксигрупу, гетероцикліл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, гетероарил, CN та галоген-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкіл;  
 р дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та сполука не являє собою 2-метил-N-(6-(5-  
 (фенілсульфонамідо)піридин-3-іл)-1H-індазол-4-іл)тіазол-4-карбоксамід, 2-хлор-N-ізобутил-N-  
 ((5-(3-(метилсульфоніл)феніл)піридин-3-іл)метил)бензолсульфонамід або 4-(5-(4-хлор-2,5-  
 30 диметилфенілсульфонамідо)піридин-3-іл)бензойну кислоту.

2. Сполука за п. 1, що описується формулою III:



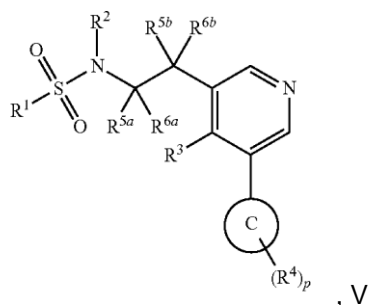
- або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій  
 С являє собою феніл, та R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та р є такими, як визначено у п. 1.

3. Сполука за п. 1, що описується формулою IV:



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій С являє собою феніл, та  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  та р є такими, як визначено у п. 1.

4. Сполука за п. 1, що описується формулою V:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій С являє собою феніл, та  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6b}$  та  $r$  є такими, як визначено у п. 1.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій  $R^4$  незалежно вибраний з групи, що включає  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкоксигрупу, CN, галоген, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкіл або галоген- $C_1$ - $C_7$ -алкоксигрупу.

6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій А позначає CHR<sup>5</sup>.

7. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, у якій R<sup>1</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, R<sup>2</sup> позначає H, R<sup>3</sup> позначає H, A позначає CHR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, р дорівнює 1 або 2; та кожен R<sup>4</sup> незалежно позначає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупу, CN, галоген або галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупу.

8. Сполука, вибрана з групи, що включає:

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід:

N-[5-(3-хлор-4-ціанопеніл)піридин-3-іл]-4-метоксибензолсульфонамід;

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-фторбензолсульфонамід:

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-етилбензолсульфонамід;

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-ціанобензолсульфонамід;

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-трифторметилбензолсульфонамід;

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-фтор-2-метилбензолсульфона

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетансульфона

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-1-фенілметансульфонамід:

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2-феноксіетансульфонамід;

N-[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]-4-метилбензолсульфонамід;

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-1-(2-хлорфеніл)метансульфонамід;

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-1-(4-фторфеніл)метансульфонамід;

[5-(3-хлор-4-ціанопеніл)піридин-3-іл]-амід циклопропансульфонової кислоти;

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-1-сульфонамід;

N-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутан-1-сульфонамід;

N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетансульфонамід;

N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етансульфонамід;

N-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)циклопропансульфонамід;

N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)метансульфонамід:

N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;

N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)-1,1,1-трифторметансульфонамід;

N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід:

N-((5-(4-ціано-3-етоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;

N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)-2-метилпропіл)етансульфонамід;

- N-(1-(5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід;  
 N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід;  
 N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)бутил)етансульфонамід;  
 (R)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 5 (S)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 (R)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 10 (R)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціано-2-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопентил)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)пропан-2-сульфонамід;  
 15 N-(циклопропіл(5-(2-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(2-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-(2-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)пропан-2-іл)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(3-фторфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 20 N-(циклопропіл(5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-етоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(2,4-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 25 N-(циклопропіл(5-(3,5-диметилфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-(трифторметокси)феніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 30 N-((5-(3-хлор-4-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилетансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-фтор-3-метилфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-етилсульфанілфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(3-фтор-4-метоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 35 N-(циклопропіл(5-(2,4-диметоксифеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 N-(циклопропіл(5-(4-метилсульфанілфеніл)піридин-3-іл)метил)етансульфонамід;  
 {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]циклопропілметил}етиламід етансульфонової кислоти;  
 {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]циклопропілметил}-(3-метилбутил)амід етансульфонової  
 40 метиловий ефір {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]циклопропілметил}-  
 етансульфоніламіно)оцтової кислоти;  
 {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]циклопропілметил}ізобутиламід етансульфонової кислоти;  
 {[5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл]циклопропілметил}-(2-гідроксietил)амід етансульфонової  
 45 N-(1-(5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)етансульфонамід;  
 N-((4-хлор-5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-N-метилметансульфонамід;  
 (R)-N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)(4-фторфеніл)метил)етансульфонамід;  
 50 N-(1-(5-(4-ціано-3-метилфеніл)піридин-3-іл)-2,2,2-трифторетил)етансульфонамід;  
 N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)етил)етансульфонамід; та  
 N-(2-(5-(2,3-дихлорфеніл)піридин-3-іл)циклопропіл)етансульфонамід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 9. Сполука за п.1, вибрана з групи, що включає:  
 55 (R)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 N-((5-(3-хлор-4-ціанофеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)метансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціано-3-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 60 (R)-N-((5-(4-ціано-2-метоксифеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;

(R)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 (S)-N-((5-(4-ціано-3-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 N-((5-(4-ціано-2-фторфеніл)піридин-3-іл)(циклопропіл)метил)-етансульфонамід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 10. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості та один або більшу кількість фармацевтично прийнятих носіїв.
11. Фармацевтична комбінація, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль у терапевтично ефективній кількості та один або більшу кількість терапевтично
- 10 активних засобів, вибраних з групи, що включає інгібітор HMG-Co-A редуктази, антагоніст ангіотензинового рецептора II, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (АКФ), блокатор кальцієвих каналів (БКК), подвійний інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту/нейтральної ендопептидази (АКФ/НЕП), антагоніст ендотеліну, інгібітор реніну, діуретик, міметик АроА-I, протидіабетичний засіб, засіб, що зменшує ожиріння, блокатор альдостеронового рецептора,
- 15 блокатор ендотелінового рецептора та інгібітор CETP.
12. Спосіб інгібування активності альдостеронсинтази у суб'єкта, що цього потребує, що включає: введення суб'єкту сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятої солі у терапевтично ефективній кількості.
13. Спосіб лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого
- 20 альдостеронсинтазою, що включає: введення суб'єкту сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятої солі у терапевтично ефективній кількості.
14. Спосіб за п. 13, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпокаліємію, гіпертензію, хворобу Конна, ниркову недостатність, хронічну ниркову
- 25 недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром X, ожиріння, нефропатію, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, серцево-судинні захворювання, ниркову дисфункцію, захворювання печінки, цереброваскулярні захворювання, захворювання судин, ретинопатію, невропатію, інсулінопатію, набряк, ендотеліальну
- 30 дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, мігренові головні болі, серцеву недостатність, аритмію, діастолічну дисфункцію, діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, діастолічну серцеву недостатність, порушене діастолічне наповнення, систолічну дисфункцію, ішемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, раптову серцеву смерть, міокардіальний та судинний фіброз, послаблену податливість стінки судин, некротичні ураження міокарда, ураження судин, інфаркт міокарда, гіпертрофію лівого шлуночка, зменшену фракцію викиду, ураження серця, гіпертрофію стінки судини, потовщення ендотелію та фібриноїдний некроз коронарних артерій.
- 35 15. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, призначена для застосування як лікарського засобу.
16. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятої солі для
- 40 лікування у суб'єкта порушення або захворювання, опосередкованого альдостеронсинтазою.
17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятої солі для лікування у суб'єкта порушення або захворювання, що характеризується аномальною активністю альдостеронсинтази.
18. Застосування за п. 17, у якому порушення або захворювання вибране з групи, що включає гіпокаліємію, гіпертензію, хворобу Конна, ниркову недостатність, хронічну ниркову
- 45 недостатність, рестеноз, атеросклероз, синдром X, ожиріння, нефропатію, стан після інфаркту міокарда, захворювання коронарної артерії, збільшене утворення колагену, фіброз та ремоделювання внаслідок гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, серцево-судинні захворювання, ниркову дисфункцію, захворювання печінки, цереброваскулярні захворювання, захворювання судин, ретинопатію, невропатію, інсулінопатію, набряк, ендотеліальну
- 50 дисфункцію, барорецепторну дисфункцію, мігренові головні болі, серцеву недостатність, зокрема таку як застійна серцева недостатність, аритмію, діастолічну дисфункцію, діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, діастолічну серцеву недостатність, порушене діастолічне наповнення, систолічну дисфункцію, ішемію, гіпертрофічну кардіоміопатію, раптову серцеву
- 55 смерть, міокардіальний та судинний фіброз, послаблену податливість стінки судин, некротичні ураження міокарда, ураження судин, інфаркт міокарда, гіпертрофію лівого шлуночка, зменшену фракцію викиду, ураження серця, гіпертрофію стінки судини, потовщення ендотелію та фібриноїдний некроз коронарних артерій.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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

---

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