



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131013** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)

A61P 3/00
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

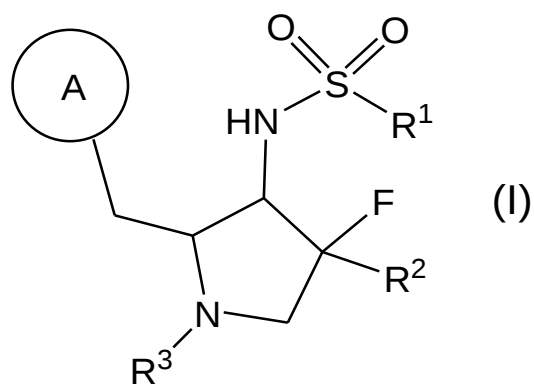
(21) Номер заявки: а 2021 04885 (22) Дата подання заявки: 30.01.2020 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 16.07.2026 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2019-015488 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.01.2019 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP (41) Публікація відомостей про заявку: 29.12.2021, Бюл.№ 52 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 15.07.2026, Бюл.№ 28 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/JP2020/004444, 30.01.2020	(72) Винахідник(и): Хатторі Ясуші (JP), Міянохана Юхеї (JP), Каджіта Юічі (JP), Коїке Татсукі (JP), Хоаші Ясутака (JP), Токунага Норіхіто (JP), Павлічек Александер Мартін (JP), Ода Тсунео (JP), Міязакі Тохру (JP), Іто Йошитеру (JP), Такеучі Кохеї (JP), Імамура Кеісукі (JP), Сугімото Такахіро (JP) (73) Володілець (володільці): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP) (74) Представник: Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2019/027058 A1, 07.02.2019 WO 2012/137982 A2, 11.10.2012 WO 2017/135306 A1, 10.08.2017 Boss C., et al. Orexin research: patent news from 2016 // Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2017. Vol. 27. № 10. P. 1123-1133
---	---

(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

UA 131013 C2

Представлений винахід передбачає гетероциклічну сполуку, яка має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2. Сполука, представлена формулою (I):



в якій кожен символ є таким, як описується в описі, або її сіль. Сполука має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2 та є прийнятною як агент для профілактики або лікування нарколепсії.

Галузь техніки

Представлений винахід стосується гетероциклічної сполуки, зокрема, гетероциклічної сполуки, яка має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2.

(Передумови створення винаходу)

Орексин являє собою нейропептид, який специфічно продукується, зокрема, нейронами, розташованими частково в латеральному гіпоталамусі та його оточуючій ділянці, та складається з двох підтипів, орексину А та орексину В. Як орексин А, так і орексин В являють собою ендogenous ліганди рецепторів орексину, які представляють собою G протеїн-зв'язані рецептори, переважно присутні в мозку, та два типи підтипів, тип 1 та тип 2, є відомими для орексинових рецепторів (непатентний документ 1).

Оскільки нейрони, які продукують орексин (орексинові нейрони), є локалізованими поблизу харчового центру, та внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду в результаті призводить до збільшення споживання їжі, орексин спочатку привернув увагу як нейропептид, який має харчову поведінкову регуляцію. Після цього, однак, було повідомлено, що причиною нарколепсії у собак є генетична варіація орексинового рецептора типу 2 (непатентний документ 2), та роль орексину в контролі сну та неспання також викликає зацікавленість.

З досліджень з використанням трансгенної миші, яка має денатуровані орексинові нейрони, та подвійної трансгенної миші, отриманої схрещуванням цієї миші з трансгенною мишою, яка надмірно експресує орексином, було з'ясовано, що симптоми, подібні до нарколепсії, які виникають при дегенерації орексинових нейронів, зникають через тривалу експресію орексину. Аналогічно, коли орексиновий пептид внутрішньошлуночкове вводився трансгенній миші, яка має денатуровані орексинові нейрони, також спостерігалось покращення подібних до нарколепсії симптомів (непатентний документ 3). Дослідження мишей з нокаутом орексинового рецептора типу 2 показали, що орексиновий рецептор типу 2 є важливим для підтримування збудження (непатентний документ 4, патентний документ 5). Такі дані свідчать про те, що агоністи орексинових рецепторів типу 2 стають терапевтичними лікарськими засобами для нарколепсії або терапевтичними лікарськими засобами для інших порушень сну, які демонструють надмірну сонливість (непатентний документ 6).

Крім того, передбачається, що пептидний агоніст, який селективно діє на орексиновий рецептор типу 2, підвищує ожиріння через високе жирове дієтичне навантаження у мишей (непатентний документ 7).

Крім того, передбачається, що внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду скорочує час системної анестезії у щурів (непатентний документ 8).

Крім того, передбачається, що пацієнти з синдромом апное сну демонструють низькі рівні концентрації орексину А у плазмі крові (непатентний документ 9).

Крім того, передбачається, що внутрішньошлуночкове введення орексинового пептиду покращує запам'ятовування в моделі штучного старіння миші (SAMP8), з когнітивною дисфункцією (непатентний документ 10).

Крім того, передбачається, що агоніст орексинового рецептора типу 2 буде терапевтичним лікарським засобом при серцевій недостатності (патентний документ 1, патентний документ 11).

Крім того, передбачається, що денна сонливість пацієнтів із хворобою Паркінсона є викликаною випаданням орексинового нерва (непатентний документ 12).

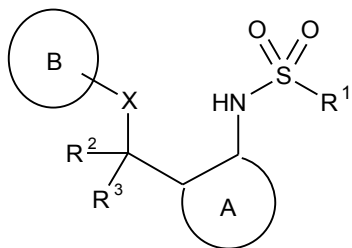
Крім того, передбачається, що орексин регулює утворення кісткової тканини та втрату кісткової маси, та агоніст орексинового рецептора типу 2 буде терапевтичним лікарським засобом при захворюваннях, пов'язаних із втратою кісткової тканини, таких як остеопороз, ревматоїдний артрит тощо (патентний документ 2).

Крім того, передбачається, що агоніст орексинового рецептора є прийнятним для профілактики або лікування сепсису, важкого сепсису та септичного шоку, оскільки показник смертності був в значній мірі покращений простим безперервним введенням орексину з периферії в моделі миші з септичним шоком (патентний документ 3).

Тому сполука, яка має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2, як очікується, буде прийнятною як новий терапевтичний лікарський засіб при нарколепсії, ідіопатичній гіперсомнії, гіперсомнії, синдромі апное сну, порушенні свідомості, такому як кома та подібні, синдромі нарколепсії, який супроводжується подібними до нарколепсії симптомами, синдромі гіперсомнії, який супроводжується денною гіперсомнією (наприклад, хвороба Паркінсона, синдром Гійєна-Барре та синдром Клейна-Левіна), хворобі Альцгеймера, ожирінні, синдромі інсулінорезистентності, серцевій недостатності, захворюваннях, пов'язаних із втратою кісткової тканини, сепсисі та подібних, крім того, як антагоніст анестезуючого засобу,

профілактичний або терапевтичний лікарський засіб при побічних ефектах та ускладненнях внаслідок анестезії.

Як сульфонамідні похідні, сполука, представлена формулою

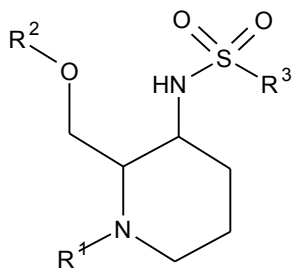


(I),

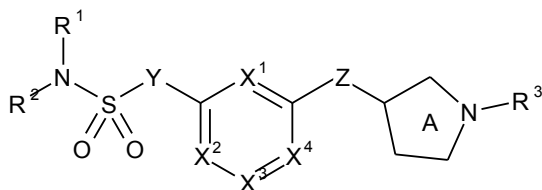
в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 4), про який доповідається.

Крім того, оскільки сполуки, які мають агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2, то доповідається про наступні сполуки.

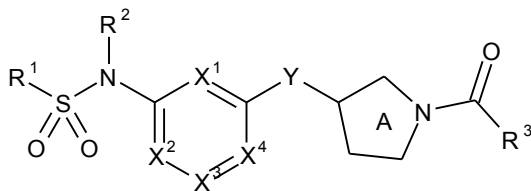
Сполука, представлена формулою



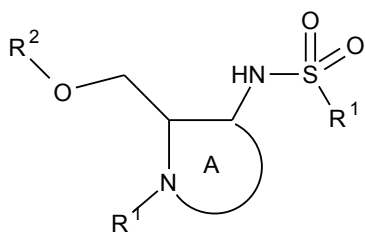
в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 5).
Сполука, представлена формулою



в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 6).
Сполука, представлена формулою

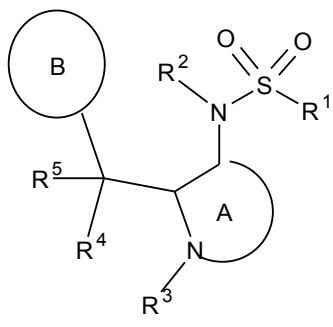


в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 7).
Сполука, представлена формулою



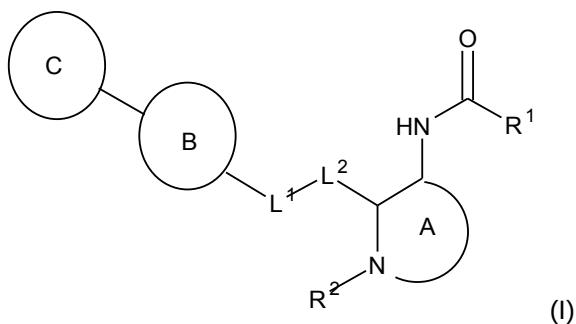
в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 8).
Сполука, представлена формулою

5



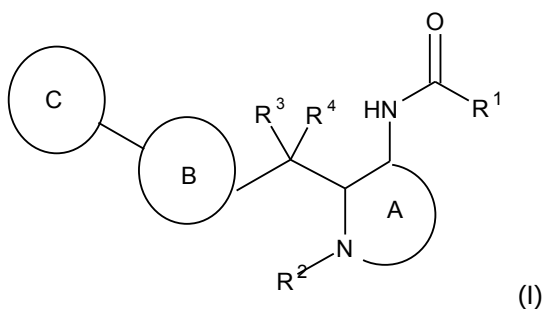
в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 9).
Сполука, представлена формулою

10



в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 10).
Сполука, представлена формулою

15



в якій кожен символ є таким, як описується в документі (Патентний документ 11).

Бажаною є розробка нової сполуки, яка має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2.

[Перелік документів]

[Патентні документи]

[Патентний документ 1] WO 2015/073707 A1

[Патентний документ 2] WO 2015/048091 A1

[Патентний документ 3] WO 2015/147240 A1

[Патентний документ 4] WO 2012/137982 A9

[Патентний документ 5] WO 2017/135306 A1

[Патентний документ 6] WO 2018/164191 A1

[Патентний документ 7] WO 2018/164192 A1

5 [Патентний документ 8] WO 2019/027003 A1

[Патентний документ 9] WO 2019/027058 A1

[Патентний документ 10] WO 2020/004536 A1

[Патентний документ 11] WO 2020/004537 A1

[Непатентні документи]

10 [Непатентний документ 1] Cell, Vol.92, 573-585, 1998

[Непатентний документ 2] Cell, Vol.98, 365-376, 1999

[Непатентний документ 3] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004

[Непатентний документ 4] Cell, Vol.98, 437-451, 1999

[Непатентний документ 5] Neuron, Vol.38, 715-730, 2003

15 [Непатентний документ 6] CNS Лікарським засобомs, Vol.27, 83-90, 2013

[Непатентний документ 7] Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009

[Непатентний документ 8] Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003

[Непатентний документ 9] Respiration, Vol.71, 575-579, 2004

[Непатентний документ 10] Пептидs, Vol.23, 1683-1688, 2002

20 [Непатентний документ 11] Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Pages 2522-2533

[Непатентний документ 12] Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595

Суть винаходу

Проблеми, які вирішуються винаходом

25 Представлений винахід має на меті забезпечити гетероциклічну сполуку, яка має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2.

Засоби вирішення проблем

Автори представленого винаходу виявили, що сполука, представлена наступною формулою

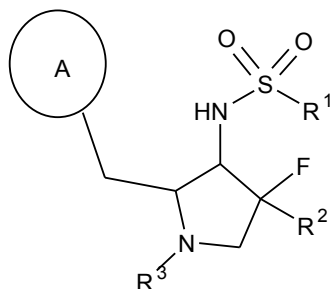
30 (I) або її сіль (іноді називається як сполука (I) в представленому описі) має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2. Як результат додаткових досліджень, вони мають завершений представлений винахід.

Відповідно, представлений винахід стосується наступного.

[1]

Сполука, представлена формулою (I):

35



(I)[0001],

в якій

40 R¹ являє собою необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, необов'язково заміщену моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу, необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу, або необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклічну групу;

R² являє собою атом водню, атом фтору, необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, або необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу;

45 R³ являє собою ацильну групу, необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену C₆₋₁₄-арильну групу, необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклічну групу; та

Кільце А являє собою необов'язково додатково заміщене C₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце, або необов'язково додатково заміщений від 5- до 14-членний ароматичний гетероцикл, або її сіль.

50

[2]

- Сполука або сіль зазначеної вище [1], в якій
 R^1 являє собою
 (1) C_{1-6} -алкільну групу,
 (2) моно- або ді- C_{1-6} -алкіламіно групу, або
 5 (3) C_{3-6} -циклоалкільну групу;
 R^2 являє собою
 (1) атом водню,
 (2) атом фтору, або
 (3) C_{1-6} -алкільну групу;
 10 R^3 являє собою
 (1) C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними
 3
 (a) атома галогену,
 (b) гідрокси групи, та
 15 (c) ціано групи,
 (2) C_{1-6} -алкокси-карбонільну групу,
 (3) C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільну групу (C_{3-10} -циклоалкільний фрагмент з C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільної групи необов'язково є містчковий), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з
 20 (a) атома галогену,
 (b) гідрокси групи,
 (c) ціано групи, та
 (d) C_{1-6} -алкільної групи,
 (4) від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу, необов'язково
 25 заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з
 (a) атома галогену,
 (b) гідрокси групи, та
 (c) C_{1-6} -алкільної групи,
 (5) моно- або ді- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу,
 30 (6) N- C_{1-6} -алкіл-N'- C_{1-6} -алкокси-карбамоїльну групу, або
 (7) N- C_{1-6} -алкіл-N',N'-ді- C_{1-6} -алкілгідразин-карбонільну групу; та
 Кільце А являє собою
 (1) бензольне кільце,
 додатково заміщене одним замісником, вибраним з
 35 (a) C_{6-14} -арильної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з
 (i) атома галогену,
 (ii) необов'язково галогенованої C_{1-6} -алкільної групи, та
 (iii) необов'язково галогенованої C_{1-6} -алкокси групи, та
 (b) від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної від 1 до
 40 3 замісниками, вибраними з
 (i) C_{1-6} -алкільної групи, необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену та гідрокси групи,
 (ii) C_{1-6} -алкокси групи,
 (iii) атома галогену, та
 45 (iv) C_{1-6} -алкокси-карбонільної групи, та
 необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену, або
 (2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, додатково заміщений однією C_{6-14} -арильною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 атомами галогену.
 [3]
 50 Сполука або сіль зазначеного вище [1], в якій
 R^1 являє собою
 (1) C_{1-6} -алкільну групу,
 (2) моно- або ді- C_{1-6} -алкіламіно групу, або
 (3) C_{3-6} циклоалкільну групу;
 55 R^2 являє собою
 (1) атом водню, або
 (2) атом фтору;
 R^3 являє собою
 (1) C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

(2) C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент з C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

- (a) атома галогену, та
 - (b) гідрокси групи,
 - (3) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу, або
 - (4) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу; та
- Кільце А являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з
- (i) атома галогену, та
 - (ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи, та
- необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену.

[4]

Сполука або сіль зазначеного вище [1], в якій

R¹ являє собою

- (1) C₁₋₆-алкілну групу, або
- (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу;

R² являє собою

(1) атом водню, або

(2) атом фтору;

R³ являє собою

- (1) C₁₋₆ алкіл-карбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,
- (2) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу, або

(3) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу; та

Кільце А являє собою бензольне кільце,

додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену, та

(ii) C₁₋₆-алкільної групи, та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену.

[5]

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль.

[6]

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль.

[7]

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль.

[8]

Лікарський засіб, який містить сполуку або сіль за будь-яким із зазначених вище пунктів [1] - [7].

[9]

Лікарський засіб за зазначеним вище пунктом [8], який являє собою агоніст орексинового рецептора типу 2.

[10]

Лікарський засіб за зазначеним вище пунктом [8], який являє собою агент для профілактики або лікування нарколепсії.

[11]

Сполука або сіль за будь-яким із зазначених вище пунктів [1] - [7] для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії.

[12]

Спосіб активації орексинового рецептора типу 2 у ссавців, який включає введення ефективної кількості сполуки або солі за будь-яким із зазначених вище пунктів [1] - [7] ссавцю.

[13]

Спосіб для профілактики або лікування нарколепсії у ссавців, який включає введення ефективної кількості сполуки або солі за будь-яким із зазначених вище пунктів [1] - [7] ссавцю.

[14]

Застосування сполуки або солі за будь-яким із зазначених вище пунктів [1] - [7] для виробництва агента для профілактики або лікування нарколепсії.

Технічний ефект винаходу

5 Сполука за представленим винаходом має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2, та є прийнятною як агент для профілактики або лікування нарколепсії.

(Детальний опис винаходу)

Визначення кожного замісника, використане в представленому описі представляє собою визначення, детально описане наступним чином. Якщо незазначено інше, кожен замісник має наступне визначення.

10 В представленому описі, приклади "атому галогену" включають фтор, хлор, бром та йод.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкільної групи" включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

15 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи" включають C₁₋₆-алкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил, пропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутіл, 4,4,4-трифторбутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил та 6,6,6-трифторгексил.

В представленому описі, приклади "C₂₋₆-алкенільної групи" включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

25 В представленому описі, приклади "C₂₋₆-алкінільної групи" включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил та адамантил.

30 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₃₋₁₀-циклоалкільної групи" включають C₃₋₁₀-циклоалкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають циклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 2,3-дифторциклопропіл, циклобутіл, дифторциклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

35 В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкенільної групи" включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арильної групи" включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антріл, 2-антріл та 9-антріл.

40 В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆-арилалкільної групи" включають бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкокси групи" включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

45 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкокси групи" включають C₁₋₆-алкокси групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метокси, дифторметокси, трифторметокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси та гексилокси.

50 В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀-циклоалкілокси групи" включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілтію групи" включають метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, втор-бутилтію, трет-бутилтію, пентилтію та гексилтію.

55 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілтію групи" включають C₁₋₆-алкілтію групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилтію, дифторметилтію, трифторметилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, 4,4,4-трифторбутилтію, пентилтію та гексилтію.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілкарбонільної групи" включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 3-метилбутаноїл, 2-метилбутаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, гексаноїл та гептаноїл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілкарбонільної групи" включають C₁₋₆-алкілкарбонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл та гексаноїл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкоксикарбонільної групи" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арилкарбонільної групи" включають бензоїл, 1-нафтоїл та 2-нафтоїл.

В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи" включають фенолацетил та фенолпропіоніл.

В представленому описі, приклади "від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл та фуроїл.

В представленому описі, приклади "від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають морфолінілкарбоніл, піперидинілкарбоніл та піпролідінілкарбоніл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи" включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл та N-етил-N-метилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи" включають бензилкарбамоїл та фенотилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆-алкілсульфонільної групи" включають метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкілсульфонільної групи" включають C₁₋₆-алкілсульфонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилсульфоніл, диформетилсульфоніл, трифторметилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл та гексилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄-арилсульфонільної групи" включають фенолсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл та 2-нафтилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "замісника" включають атом галогену, ціано групу, нітро група, необов'язково заміщену вуглеводневу групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, ацильну групу, необов'язково заміщену аміно група, необов'язково заміщену карбамоїльну групу, необов'язково заміщену тіокарбамоїльну групу, необов'язково заміщену сульфамойльну групу, необов'язково заміщену гідрокси групу, необов'язково заміщену сульфанільну (SH) групу та необов'язково заміщений силільну групу.

В представленому описі, приклади "вуглеводневої групи" (включаючи "вуглеводневу групу" "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи") включають C₁₋₆-алкільну групу, C₂₋₆-алкенільної групи, C₂₋₆-алкінільної групи, C₃₋₁₀-циклоалкільну групу, C₃₋₁₀-циклоалкенільну групу, C₆₋₁₄-арильну групу та C₇₋₁₆-арилалкільну групу.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" включають вуглеводневу групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибрані з наступної групи А замісників.

[група А замісників]

(1) атом галогену,

(2) нітро група,

(3) ціано група,

(4) оксо група,

(5) гідрокси група,

(6) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкокси група,

(7) C₆₋₁₄-арилокси група (наприклад, фенокси, нафтокси),

(8) C₇₋₁₆-арилалкілокси група (наприклад, бензилокси),

(9) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілокси група (наприклад, піридилокси),

(10) від 3- до 14-членна неароматична гетероциклілокси група (наприклад, морфолінілокси, піперидинілокси),

(11) C₁₋₆-алкілкарбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),

(12) C₆₋₁₄-арилкарбонілокси група (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтоїлокси, 2-нафтоїлокси),

- (13) C₁₋₆-алкоксикарбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),
- (14) моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїлокси група (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),
- 5 (15) C₆₋₁₄-арилкарбамоїлокси група (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),
- (16) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, нікотинілокси),
- (17) від 3- до 14-членна неароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, морфолінілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси),
- 10 (18) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкілсульфонілокси група (наприклад, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси),
- (19) C₆₋₁₄-арилсульфонілокси група необов'язково заміщений C₁₋₆-алкільною групою (наприклад, фенілсульфонілокси, толуолсульфонілокси),
- (20) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкілтіо група,
- 15 (21) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклічна група,
- (22) від 3- до 14-членна неароматична гетероциклічна група,
- (23) формільна група,
- (24) карбокси група,
- (25) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкілкарбонільна група,
- 20 (26) C₆₋₁₄-арилкарбонільна група,
- (27) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілкарбонільна група,
- (28) від 3- до 14-членна неароматична гетероциклілкарбонільна група,
- (29) C₁₋₆-алкоксикарбонільна група,
- (30) C₆₋₁₄-арилоксикарбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл,
- 25 2-нафтилоксикарбоніл),
- (31) C₇₋₁₆-арилалкілоксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),
- (32) карбамоїльна група,
- (33) тіокарбамоїльна група,
- 30 (34) моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїльна група,
- (35) C₆₋₁₄-арилкарбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),
- (36) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад, піридилкарбамоїл, тієнілкарбамоїл),
- (37) від 3- до 14-членна неароматична гетероциклілкарбамоїльна група (наприклад,
- 35 морфолінілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл),
- (38) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкілсульфонільна група,
- (39) C₆₋₁₄-арилсульфонільна група,
- (40) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілсульфонільна група (наприклад,
- 40 піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл),
- (41) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкілсульфінільна група,
- (42) C₆₋₁₄-арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл),
- (43) від 5- до 14-членна ароматична гетероциклілсульфінільна група (наприклад,
- 45 піридилсульфініл, тієнілсульфініл),
- (44) аміно група,
- (45) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно група (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),
- (46) моно- або ді-C₆₋₁₄-ариламіно група (наприклад, феніламіно),
- 50 (47) від 5- до 14-членна ароматична гетероцикліламіно група (наприклад, піридиламіно),
- (48) C₇₋₁₆-арилалкіламіно група (наприклад, бензиламіно),
- (49) форміламіно група,
- (50) C₁₋₆-алкілкарбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно),
- (51) (C₁₋₆-алкіл)(C₁₋₆-алкілкарбоніл)аміно група (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно),
- 55 (52) C₆₋₁₄-арилкарбоніламіно група (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),
- (53) C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),
- (54) C₇₋₁₆-арилалкілоксикарбоніламіно група (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),

(55) C₁₋₆-алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),

(56) C₆₋₁₄-арилсульфоніламіно група, необов'язково заміщена C₁₋₆-алкільною групою (наприклад, фенілсульфоніламіно, толуолсульфоніламіно),

5 (57) необов'язково галогенована C₁₋₆-алкільна група,

(58) C₂₋₆-алкенільна група,

(59) C₂₋₆-алкінільна група,

(60) C₃₋₁₀-циклоалкільна група,

(61) C₃₋₁₀-циклоалкенільна група та

10 (62) C₆₋₁₄-арильна група.

Кількість зазначених вище замісників в "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі" становить, наприклад, від 1 до 5, переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

15 В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи" (включаючи "гетероциклічну групу" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи") включають (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу та (iii) 7-10-членну місточкову гетероциклічну групу, де кожна містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

20 В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклічну групу") включають від 5- до 14-членну (переважно від 5- до 10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

25 Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібне; та

30 8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-b]тієніл, феноксатініл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібне.

35 В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклічну групу") включають від 3- до 14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

40 Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3-8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піпролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, оксепаніл, азоканіл, діазоканіл та подібне; та

50 9-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4H-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-c]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтирідиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцінолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-бета-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохіноліл та подібне.

В представленому описі, переважні приклади "7-10-членної місточкової гетероциклічної групи" включають хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл.

60 В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи, яка містить азот, " включають "гетероциклічну групу", яка містить, щонайменше, один атом азоту, як кільце-утворюючий атом.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" включають гетероциклічну групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний(і) із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, представлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, карбамоїльну групу, тіокарбамоїльну групу, сульфінно групу, сульфо група, сульфамойльну групу та фосфоно групу, кожна з яких необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкенільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи та від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклічної групи, аміно групу та моно- або ді-С₁₋₆ алкіл-аміно групу, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з атому галогену, необов'язково галогенованої С₁₋₆-алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи та карбамоїльної групи".

Приклади "ацильної групи" також включають вуглеводнево-сульфонільну групу, гетероциклілсульфонільну групу, вуглеводнево-сульфінільну групу та гетероциклілсульфінільну групу.

В даному документі вуглеводнево-сульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, гетероциклілсульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою, вуглеводнево-сульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, та гетероциклілсульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою.

Переважні приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, С₁₋₆-алкілкарбонільну групу, С₂₋₆-алкенілкарбонільну групу (наприклад, кротоноіл), С₃₋₁₀-циклоалкілкарбонільну групу (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), С₃₋₁₀-циклоалкенілкарбонільну групу (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), С₆₋₁₄-арилкарбонільну групу, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільну групу, від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілкарбонільну групу, від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, С₁₋₆-алкоксикарбонільну групу, С₆₋₁₄-арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), С₇₋₁₆-арилалкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), карбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С₂₋₆-алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ді-С₃₋₁₀-циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльну групу, від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл), N-С₁₋₆ алкіл-N',N'-ді-С₁₋₆ алкілгідрозин-карбонільну групу, тіокарбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₂₋₆-алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді-С₃₋₁₀-циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл), сульфінільну групу, С₁₋₆-алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), сульфонільну групу, С₁₋₆-алкілсульфонільну групу, С₆₋₁₄-арилсульфонільну групу, фосфоно групу та моно- або ді-С₁₋₆-алкілфосфоно групу (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної аміно групи" включають аміно групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, С₁₋₆-алкілсульфонільної групи та С₆₋₁₄-арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної аміно групи включають аміно групу, моно- або ді-(необов'язково галогенований С₁₋₆-алкіл)аміно групу (наприклад, метиламіно, трифторметиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ді-С₂₋₆-алкеніламіно групу (наприклад, діаліламіно), моно- або ді-С₃₋₁₀-циклоалкіламіно групу (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ді-С₆₋₁₄-ариламіно групу (наприклад, феніламіно), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкіламіно групу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогенований С₁₋₆-алкіл)карбоніламіно групу (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбоніламіно групу (наприклад, бензоїламіно), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбоніламіно групу (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ди- від 5 до 14-членну ароматичну гетероциклікарбоніламіно групу (наприклад, нікотиноїламіно, ізонікотиноїламіно), моно- або ди-від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбоніламіно групу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ді-С₁₋₆-алкоксикарбоніламіно групу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), від 5- до 14-членну ароматичну гетероцикліламіно групу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіно групу, (моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, бензилкарбамоїламіно), С₁₋₆-алкілсульфоніламіно групу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно), С₆₋₁₄-арилсульфоніламіно групу (наприклад, фенілсульфоніламіно), (С₁₋₆-алкіл)(С₁₋₆-алкілкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та (С₁₋₆-алкіл)(С₆₋₁₄-арилкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної карбамоїльної групи" включають карбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної карбамоїльної групи включають карбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С₂₋₆-алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ди-С₃₋₁₀-циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) та від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклікарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи" включають тіокарбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи включають тіокарбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₂₋₆-алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді-С₃₋₁₀-циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, феноетилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтіокарбамоїл, пропіонілтіокарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбонілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлтіокарбамоїл) та від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфаміної групи" включають сульфаміноїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-

арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфамойльної групи включають сульфамойльну групу, моно- або ді-С₁₋₆-алкілсульфамойльну групу (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл), моно- або ді-С₂₋₆-алкенісульфамойльну групу (наприклад, діалілсульфамойл), моно- або ди-С₃₋₁₀-циклоалкілсульфамойльну групу (наприклад, циклопропілсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилсульфамойльну групу (наприклад, фенілсульфамойл), моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілсульфамойльну групу (наприклад, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, ацетилсульфамойл, пропіонілсульфамойл), моно- або ді-С₆₋₁₄-арилкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, бензоїлсульфамойл) та від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклісульфамойльну групу (наприклад, піридилсульфамойл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гідрокси групи" включають гідрокси групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆-арилалкілкарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи, від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи, С₁₋₆-алкоксикарбонільної групи, від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆-алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїльної групи, С₁₋₆-алкілсульфонільної групи та С₆₋₁₄-арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної гідрокси групи включають гідрокси групу, С₁₋₆-алкокси групу, С₂₋₆-алкенілокси групу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), С₃₋₁₀-циклоалкілокси групу (наприклад, циклогексилокси), С₆₋₁₄-арилокси групу (наприклад, фенокси, нафтилокси), С₇₋₁₆-арилалкілокси групу (наприклад, бензилокси, фенетилокси), С₁₋₆-алкілкарбонілокси групу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), С₆₋₁₄-арилкарбонілокси групу (наприклад, бензоїлокси), С₇₋₁₆-арилалкілкарбонілокси групу (наприклад, бензилкарбонілокси), від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклікарбонілокси групу (наприклад, нікотинілокси), від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбонілокси групу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), С₁₋₆-алкоксикарбонілокси групу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілокси групу (наприклад, піридилокси), карбамоїлокси групу, С₁₋₆-алкілкарбамоїлокси групу (наприклад, метилкарбамоїлокси), С₇₋₁₆-арилалкілкарбамоїлокси групу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), С₁₋₆-алкілсульфонілокси групу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та С₆₋₁₄-арилсульфонілокси групу (наприклад, фенілсульфонілокси).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфанільної групи" включають сульфанільну групу яка необов'язково містить "замісник, вибраний з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи, С₇₋₁₆-арилалкільної групи, С₁₋₆-алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄-арилкарбонільної групи та від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників" та галогенованої сульфанільної групи.

Переважні приклади необов'язково заміщеної сульфанільної групи включають сульфанільну (-SH) групу, С₁₋₆-алкілтіо групу, С₂₋₆-алкенілтіо групу (наприклад, алілтіо, 2-бутенілтіо, 2-пентенілтіо, 3-гексенілтіо), С₃₋₁₀-циклоалкілтіо групу (наприклад, циклогексилтіо), С₆₋₁₄-арилтіо групу (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо), С₇₋₁₆-арилалкілтіо групу (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо), С₁₋₆-алкілкарбонілтіо групу (наприклад, ацетилтіо, пропіонілтіо, бутирилтіо, ізобутирилтіо, півалоїлтіо), С₆₋₁₄-арилкарбонілтіо групу (наприклад, бензоїлтіо), від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклілтіо групу (наприклад, піридилтіо) та галогеновану тіо групу (наприклад, пентафтортіо).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної силільної групи" включають силільну групу, яка необов'язково містить "від 1 до 3 замісників, вибраних з С₁₋₆-алкільної групи, С₂₋₆-алкенільної групи, С₃₋₁₀-циклоалкільної групи, С₆₋₁₄-арильної групи та С₇₋₁₆-арилалкільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної силільної групи включають три-С₁₋₆-алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

В представленому описі, приклади "вуглеводневого кільця" включають С₆₋₁₄-ароматичне вуглеводневе кільце, С₃₋₁₀-циклоалкан та С₃₋₁₀-циклоалкен.

5 В представленому описі, приклади "С₆₋₁₄-ароматичного вуглеводневого кільця" включають бензол та нафталін.

В представленому описі, приклади "С₃₋₁₀-циклоалкану" включають циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан та циклооктан.

10 В представленому описі, приклади "С₃₋₁₀-циклоалкену" включають циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен та циклооктен.

В представленому описі, приклади "гетероциклу" включають ароматичний гетероцикл та неароматичний гетероцикл, де кожен містить, як утворюючий кільце атом, крім атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

15 В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають від 5- до 14-членну (переважно від 5- до 10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню. Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл та подібне; та

20 та 8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл, піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тіазолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-*b*]тієніл, феноксатініл, індоліл, ізоіндоліл, 1Н-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл та подібне.

30 В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають від 3- до 14-членну (переважно 4-10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню. Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають від 3- до 8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азепаніл, діазепаніл, азепініл, азоканіл, діазоканіл, оксепаніл та подібне; та

45 9-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-*b*]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4Н-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-*c*]піридиніл, тетрагідробензазепініл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтирідиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроцінолініл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-β-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохіноліл та подібне.

В представленому описі, приклади "азотовмісного гетероциклу" включають гетероцикл, який містить щонайменше один атом азоту, як утворюючий кільце атом з числа "гетероциклів".

В представленому описі, приклади "С₃₋₆ циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

55 В представленому описі, приклади "моно- або ді-С₁₋₆-алкіламіно групи" включають метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, ізобутиламіно, втор-бутиламіно, трет-бутиламіно, пентиламіно, ізопентиламіно, неопентиламіно, 1-етилпропіламіно, гексиламіно, ізогексиламіно, 1,1-диметилбутиламіно, 2,2-диметилбутиламіно, 3,3-диметилбутиламіно, 2-етилбутиламіно та подібні.

60 Визначення кожного символу в формулі (I) пояснюється в деталях наступним чином.

R¹ являє собою необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, необов'язково заміщену моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу, необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу, або необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклічна групу.

Приклади замісника за зазначеним вище пунктом "необов'язково заміщеної C₁₋₆-алкільної групи", "необов'язково заміщеної моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групи", "необов'язково заміщеної C₃₋₆-циклоалкільної групи" та "необов'язково заміщеної від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклічної групи" включають замісники, вибрані із групи замісників А. Кількість замісників переважно становить від 1 до 3. Коли кількість замісників становить 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

R¹ являє собою переважно
(1) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил),
(2) необов'язково заміщену моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно),
або

(3) необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл).

R¹ більш переважно являє собою
(1) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил),
(2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно), або
(3) C₃₋₆-циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл).

R¹ далі більш переважно являє собою
(1) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил), або
(2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно).

R² являє собою атом водню, атом фтору, необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, або необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу.

Приклади замісника за зазначеним вище пунктом "необов'язково заміщеної C₁₋₆-алкільної групи" та "необов'язково заміщеної C₃₋₆-циклоалкільної групи" включають замісники, вибрані з групи замісників А. Кількість замісників становить переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

R² переважно являє собою
(1) атом водню,
(2) атом фтору, або
(3), необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил).

R² більш переважно являє собою
(1) атом водню,
(2) атом фтору, або
(3) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил).

R² ще більш переважно являє собою
(1) атом водню, або
(2) атом фтору.

R³ являє собою ацильну групу, необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу, необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу, необов'язково заміщену C₆₋₁₄-арильну групу, необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклічна групу, або необов'язково заміщену від 5- до 14-членну ароматичну гетероциклічна групу.

Приклади замісника за зазначеним вище пунктом "необов'язково заміщеної C₁₋₆-алкільної групи", "необов'язково заміщеної C₃₋₆-циклоалкільної групи", "необов'язково заміщеної C₆₋₁₄-арильної групи", "необов'язково заміщеної від 3- до 14-членної неароматичної гетероциклічної групи" та "необов'язково заміщеної від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи" включають замісники, вибрані з групи замісників А. Кількість замісників переважно становить від 1 до 3. Коли кількість замісників становить 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

R³ переважно являє собою ацильну групу.
R³ більш переважно являє собою
(1) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, бутаноїл, 2-метилбутаноїл),

(2) необов'язково заміщену C₁₋₆-алокси-карбонільну групу (наприклад, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл),

(3) необов'язково заміщену C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)),

(4) необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (переважно від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл)),

5 (5) необов'язково заміщену моно- або ді- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл),

(6) необов'язково заміщену N- C_{1-6} -алкіл-N- C_{1-6} -алкокси-карбамоїльну групу (наприклад, N-метил-N-метоксикарбамоїл), або

(7) N- C_{1-6} -алкіл-N',N'-ді- C_{1-6} -алкілгідазин-карбонільну групу (наприклад, N-метил-N',N'-диметилгідазинкарбоніл).

10 R^3 ще більш переважно являє собою

(1) C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, бутаноїл, 2-метилбутаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(a) атома галогену (наприклад, атом фтору),

(b) гідрокси групи, та

15 (c) ціано групи,

(2) C_{1-6} -алкокси-карбонільну групу (наприклад, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл),

(3) C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільну групу (C_{3-10} -циклоалкільний фрагмент C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3

20 (a) атома галогену (наприклад, атома фтору),

(b) гідрокси групи,

(c) ціано групи, та

(d) C_{1-6} -алкільної групи (наприклад, метилу),

25 (4) від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (переважно від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(a) атома галогену (наприклад, атома фтору),

30 (b) гідрокси групи, та

(c) C_{1-6} -алкільної групи (наприклад, метилу),

(5) моно- або ді- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл),

(6) N- C_{1-6} -алкіл-N- C_{1-6} -алкокси-карбамоїльну групу (наприклад, N-метил-N-метоксикарбамоїл), або

35 (7) N- C_{1-6} -алкіл-N',N'-ді- C_{1-6} -алкілгідазин-карбонільну групу (наприклад, N-метил-N',N'-диметилгідазинкарбоніл).

R^3 ще більш переважно являє собою

(1) C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, бутаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

40 (2) C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільну групу (C_{3-10} -циклоалкільний фрагмент C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(a) атома галогену (наприклад, атом фтору), та

45 (b) гідрокси групи,

(3) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

(4) моно- або ді- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл).

R^3 навіть більш переважно являє собою

50 (1) C_{1-6} -алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

(2) C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільну групу (C_{3-10} -циклоалкільний фрагмент C_{3-10} -циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3

55 (a) атома галогену (наприклад, атом фтору), та

(b) гідрокси групи,

(3) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

60 (4) моно- або ді- C_{1-6} -алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл).

R³ особливо переважно являє собою

(1) C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

(2) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

(3) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу (наприклад, диметилкарбамоїл).

Кільце А являє собою необов'язково додатково заміщене C₆₋₁₄-ароматичну вуглеводневе кільце, або необов'язково додатково заміщений від 5- до 14-членний ароматичний гетероцикл.

Кільце А необов'язково має замісник(и) на додаток до -CH₂-піролідинового кільця в формулі (I). Приклади замісника включають зазначений вище "замісник". Кількість замісників переважно становить від 1 до 3. Коли кількість замісників становить 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Кільце А переважно являє собою

(1) необов'язково додатково заміщене бензольне кільце, або

(2) необов'язково додатково заміщене 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіазол, піридин).

Кільце А більш переважно являє собою

(1) бензольне кільце

додатково заміщене одним замісником, вибраним з

(a) C₆₋₁₄-арильної групи (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену (наприклад, атом фтору, атома хлору, атома бром),

(ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, дифторметилу), та

(iii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси, дифторметокси), та

(b) від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи (переважно 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піридилу, піримідинілу, піридазинілу, тіазолілу, оксазолілу)), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, етилу), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атома фтору) та гідрокси групи,

(ii) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси),

(iii) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору), та

(iv) C₁₋₆-алкокси-карбонільної групи (наприклад, етоксикарбонілу), та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомами фтору), або

(2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіазол, піридин) додатково заміщений однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщений від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

Кільце А ще більш переважно являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору), та

(ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, дифторметилу), та необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

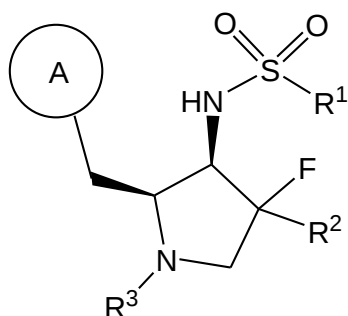
Кільце А особливо переважно являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену (наприклад, атом фтору), та

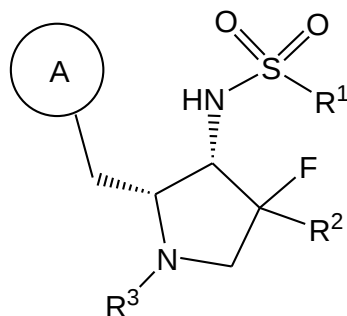
(ii) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил), та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

Стосовно піролідинового кільця сполуки (I), конфігурація на основі атома вуглецю, з яким є зв'язаним -NHSO₂R¹, та атома вуглецю, з яким є зв'язане -CH₂-кільце А, переважно являє собою цис-форму. Тобто, сполука (I) переважно є представленою формулою (IA) або (IB):



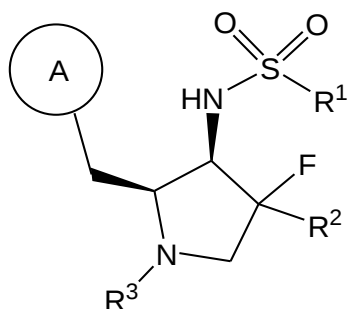
(IA)



(IB)

в якій кожен символ є таким, як визначається вище,
більш переважно є представленою формулою (IA):

5



(IA)

в якій кожен символ є таким, як визначається вище.

10 Переважні приклади сполуки (I) включають наступні сполуки. Дані сполуки переважно є представленою зазначеною вище формулою (IA) або (IB), більш переважно є представленою формулою (IA).

[Сполука A]

Сполука (I), в якій

R¹ являє собою

15 (1) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил),
(2) необов'язково заміщену моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно),
або

(3) необов'язково заміщену C₃₋₆-циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R² являє собою

20 (1) атом водню,

(2) атом фтору, або

(3) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил);

R³ являє собою

25 (1) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, бутаноїл, 2-метилбутаноїл),

(2) необов'язково заміщену C₁₋₆-алкокси-карбонільну групу (наприклад, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл),

30 (3) необов'язково заміщену C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)),

(4) необов'язково заміщену від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу (переважно від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл)),

35 (5) необов'язково заміщену моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл),

(6) необов'язково заміщену N-C₁₋₆-алкіл-N-C₁₋₆-алкокси-карбамоїльну групу (наприклад, N-метил-N-метоксикарбамоїл), або

(7) N-C₁₋₆-алкіл-N',N'-ді-C₁₋₆-алкілгідрозин-карбонільну групу (наприклад, N-метил-N',N'-диметилгідрозинкарбоніл); та

40 Кільце A являє собою

(1) необов'язково додатково заміщене бензольне кільце, або

(2) необов'язково додатково заміщене 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіазол, піридин).

[Сполука В]

Сполука (I), в якій

5 R¹ являє собою

(1) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил),

(2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно), або

(3) C₃₋₆-циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R² являє собою

10 (1) атом водню,

(2) атом фтору, або

(3) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил);

R³ являє собою

15 (1) C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, бутаноїл, 2-метилбутаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(а) атома галогену (наприклад, атом фтору),

(b) гідрокси групи, та

(с) ціано групи,

20 (2) C₁₋₆-алкокси-карбонільну групу (наприклад, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл),

(3) C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(а) атома галогену (наприклад, атома фтору),

25 (b) гідрокси групи,

(с) ціано групи, та

(d) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу),

(4) від 3- до 14-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (переважно від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(а) атома галогену (наприклад, атома фтору),

(b) гідрокси групи, та

(с) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу),

35 (5) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїльну групу (наприклад, диметилкарбамоїл),

(6) N-C₁₋₆-алкіл-N-C₁₋₆-алкокси-карбамоїльну групу (наприклад, N-метил-N-метоксикарбамоїл), або

(7) N-C₁₋₆-алкіл-N',N'-ді-C₁₋₆-алкілгідрозин-карбонільну групу (наприклад, N-метил-N',N'-диметилгідрозинкарбоніл); та

40 Кільце А являє собою

(1) бензольне кільце

додатково заміщене одним замісником, вибраним з

(а) C₆₋₁₄-арильної групи (наприклад, фенілу), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з

45 (i) атома галогену (наприклад, атом фтору, атома хлору, атома бром),

(ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, диформметилу), та

(iii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси, диформметокси), та

(b) від 5- до 14-членної ароматичної гетероциклічної групи (переважно 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи (наприклад, піридилу, піримідинілу, піридазинілу, тіазолілу, оксазолілу)), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з

50 (i) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, етилу), необов'язково заміщеної від 1 до 3 замісниками, вибраними з атома галогену (наприклад, атом фтору) та гідрокси групи,

(ii) C₁₋₆-алкокси групи (наприклад, метокси),

(iii) атома галогену (наприклад, атома фтору, атома хлору), та

55 (iv) C₁₋₆-алкокси-карбонільної групи (наприклад, етоксикарбоніл), та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атома фтору), або

(2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіазол, піридин), додатково заміщений однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеною від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

60

[Сполука С]

Сполука (I), в якій

R¹ являє собою

- (1) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил),
- (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно), або
- (3) C₃₋₆-циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл);

R² являє собою

- (1) атом водню, або
- (2) атом фтору;

10 R³ являє собою

(1) C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл, бутаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

15 (2) C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(а) атома галогену (наприклад, атом фтору), та

(b) гідрокси групи,

20 (3) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, тетрагідрофурилкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

(4) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу (наприклад, диметилкарбамоїл); та

Кільце А являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

25 (i) атома галогену (наприклад, атом фтору, атома хлору), та

(ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метилу, диформетилу), та необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

[Сполука D]

Сполука (I), в якій

30 R¹ являє собою

- (1) C₁₋₆-алкільну групу (наприклад, метил, етил), або
- (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно);

R² являє собою

- (1) атом водню, або
- (2) атом фтору;

35 R³ являє собою

(1) C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

40 (2) C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільну групу (C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкіл-карбонільної групи є необов'язково містчковий (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ілкарбоніл)), необов'язково заміщену від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(а) атома галогену (наприклад, атом фтору), та

(b) гідрокси групи,

45 (3) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

(4) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу (наприклад, диметилкарбамоїл); та

Кільце А являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, феніл), необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

50 (i) атома галогену (наприклад, атома фтору), та

(ii) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил), та необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

[Сполука E]

Сполука (I), в якій

55 R¹ являє собою

- (1) C₁₋₆ алкільну групу (наприклад, етил), або
- (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіно групу (наприклад, диметиламіно);

R² являє собою

60 (1) атом водню, або

(2) атом фтору;

R³ являє собою

(1) C₁₋₆-алкіл-карбонільну групу (наприклад, 2-метилпропаноїл), необов'язково заміщену від 1 до 3 гідрокси групами,

(2) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклікарбонільну групу (наприклад, оксетанілкарбоніл, азетидинілкарбоніл), або

(3) моно- або ді-C₁₋₆-алкіл-карбамоїлну групу (наприклад, диметилкарбамоїл); та

Кільце А являє собою бензольне кільце,

додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою (наприклад, фенілом), необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з

(i) атома галогену (наприклад, атома фтору), та

(ii) C₁₋₆-алкільної групи (наприклад, метил), та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену (наприклад, атомом фтору).

Конкретні приклади сполуки (I) включають сполуки із зазначених нижче прикладів 1-616.

Конкретно, сполука (I) переважно являє собою

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 1);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 2);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 3);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 5);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 56);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 66);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 67);

N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 87);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 91);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 94);

N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 144);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 146);

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 225);

N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 236);

N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 302);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 375);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 380);

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 433);

N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 443);

N-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 450);

N-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 451);

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфаміно)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід або її сіль (Приклад 459);

N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 462);

N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 463); або

5 N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 542).

Сполука (I) особливо переважно являє собою

N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 1);

10 N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 3);

N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 94);

15 N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 443);

N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль (Приклад 451);

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід або її сіль (Приклад 459);

20 N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 463); або

N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль (Приклад 542).

25 Як сіль сполуки, представленої формулою (I), переважно є фармакологічно прийнятна сіль, та приклади такої солі включають сіль з неорганічною основою, сіль з органічною основою, сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислотною амінокислотою, та подібні.

30 Переважні приклади солі з неорганічною основою включають солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію та подібні; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію та подібні; сіль алюмінію, сіль амонію та подібні.

35 Переважні приклади солі з органічною основою включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, трометамін[три(гідроксиметил)метиламіном], трет-бутиламіном, циклогексиламіном, бензиламіном, дициклогексиламіном, N,N'-добензилетилендіаміном та подібні.

40 Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають солі з гідрохлоридною кислотою, гідробромідною кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою та подібні.

45 Переважні приклади солі з органічною кислотою включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавелевою кислотою, винною кислотою, малеїноювою кислотою, лимонною кислотою, бурштиноювою кислотою, яблучною кислотою, метансульфоноювою кислотою, бензолсульфоноювою кислотою, п-толуолсульфоноювою кислотою та подібні.

50 Переважні приклади солі з основною амінокислотою включають солі з аргініном, лізином, орнітин та подібні.

45 Переважні приклади солі з кислотною амінокислотою включають солі з аспарагіноювою кислотою, глутаміноювою кислотою та подібною.

Спосіб отримання сполуки за представленим винаходом пояснюється нижче.

50 Вихідна речовина або реагент, який використовується, та сполука, отримана на кожній стадії в наступному способі отримання, може знаходитись у формі солі, та приклади такої солі включають ті солі, які є подібними до солей сполуки, представленої формулою (I), та подібні.

Коли сполука, отримана на кожній стадії, знаходиться у вільній формі, то вона може бути перетворена на потрібну сіль, відповідно до по суті відомого способу. Коли сполука, отримана на кожній стадії представляє собою сіль, то вона може бути перетворена у потрібну вільну форму або в іншу сіль відповідно до по суті відомого способу.

55 Сполуку, отриману на кожній стадії, можуть безпосередньо використовувати у вигляді реакційної суміші або у вигляді сирого продукту на наступній реакції. Альтернативно, сполука, отримана на кожній стадії, може бути виділена та очищена від реакційної суміші, відповідно до по суті відомого способу, наприклад, відокремлення означає концентрування, кристалізацію, перекристалізацію, дистиляцію, екстрагування розчинником, фракційну дистиляцію, колонкову хроматографію та подібні.

Коли сполуки вихідних речовин або реагентів, які використовуються на кожній стадії, є комерційно доступними, то дані комерційно доступні продукти можуть використовуватися безпосередньо.

В реакції на кожній стадії, разом з тим реакційний час варіює в залежності від виду реагента та розчинника, які використовуються, він становить, як правило, від 1 хв. до 48 год., переважно від 10 хв. до 8 год., якщо не зазначено інше.

В реакції на кожній стадії, разом з тим реакційна температура варіює в залежності від виду реагента та розчинника, які використовуються, вона становить, як правило, від -78 °C до 300 °C, переважно від -78 °C до 150 °C, якщо не зазначено інше.

В реакції на кожній стадії, разом з тим тиск варіює в залежності від виду реагента та розчинника, які використовуються, він становить, як правило, від 1 атм. до 20 атм., переважно, від 1 атм. до 3 атм., якщо не зазначено інше.

Для реакції на кожній стадії можуть іноді використовувати, наприклад, устаткування для мікрохвильового синтезу, таке як ініціатор виробництва Biotage та подібне. При цьому температура реакції може варіювати в залежності від виду реагента або розчинника, які використовуються, та становить, як правило, від кімнатної температури до 300 °C, переважно від 50 °C до 250 °C, якщо не зазначено інше. При цьому час реакції може варіювати в залежності від виду реагента або розчинника, які використовуються, та становить, як правило, від 1 хвилини до 48 годин, переважно від 1 хвилини до 8 годин, якщо не зазначено інше.

В реакції на кожній стадії, реагент використовують в кількості від 0,5 еквівалентів до 20 еквівалентів, переважно від 0,8 еквівалентів до 5 еквівалентів, по відношенню до субстрата, якщо не зазначено інше. Коли реагент використовується як каталізатор, то реагент використовують в кількості від 0,001 еквівалентів до 1 еквівалента, переважно від 0,01 еквівалентів до 0,2 еквівалентів, по відношенню до субстрату. Коли реагент, крім того, служить як розчинник реакції, то реагент використовують в кількості як розчинник.

Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють без розчинника або після розчинення або суспендування вихідної сполуки у відповідному розчиннику. Конкретні приклади розчинника включають розчинники, описані в Прикладах та наступні:

спирти: метанол, етанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксietанол, та подібні;
прості ефіри: діетиловий ефір, дифеніловий простий ефір, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксietан, та подібні;
ароматичні вуглеводні: хлорбензол, толуол, ксилол, та подібні;
насичені вуглеводні: циклогексан, гексан, та подібні;
аміди: N,N-диметилформамід, N-метилпіролідін, та подібні;
галогеновані вуглеводневі: дихлорметан, тетрахлорид вуглецю, та подібні;
нітрили: ацетонітрил, та подібні;
сульфоксиди: диметилсульфоксид, та подібні;
ароматичні органічні основи: піридин, та подібні;
ангідриди кислот: оцтовий ангідрид, та подібні;
органічні кислоти: мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, та подібні;
неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислота, та подібні;
складні ефіри: етилацетат, та подібні;
кетони: ацетон, метилетилкетон, та подібні; та
вода.

Зазначені вище розчинники можуть використовуватись як суміш з їх двох або більше у відповідному співвідношенні.

Коли на кожній стадії для реакції використовується основа, то, їх приклади включають основи, описані в Прикладах, наступні основи:

неорганічні основи: натрію гідроксид, магнію гідроксид, натрію карбонат, кальцію карбонат, натрію гідрокарбонат, та подібні;

органічні основи: триетиламін, діетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, N,N-диметиланілін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундекан, імідазол, піперидин, та подібні;

алкоксиди металів: натрію етоксид, калію трет-бутоксид, та подібні;

гідриди лужних металів: гідрид натрію, та подібні;

аміди металів: амід натрію, літію діізопропіламід, літію гексаметилдисилазид, та подібні; та

органічні сполуки літію: н-бутиллітій, та подібні.

Коли використовують кислоту або кислотний каталізатор в реакції на кожній стадії, то, наприклад, використовують кислоту, яка описана в Прикладах, та наступні кислоти або кислотні каталізатори:

неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислотою, азотна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота, та подібні;

органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, 10-камфоросульфонова кислота, та подібні; та

5 кислоти Льюїса: бортрифторидний комплекс діетилового ефіру, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, безводний хлорид заліза, та подібні.

Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Fieser, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, the Reaction Mechanism та Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1-Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, або подібних, або способу, описаного в Прикладах.

Реакцію введення захисту або зняття захисту з функціональної групи здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski), та подібних, або способів, описаних в Прикладах.

Приклади захисних груп для гідрокси групи спирту та подібної та фенольної гідрокси групи включають захисні групи типу простого ефіру, такі як метоксиметильний простий ефір, бензиловий простий ефір, трет-бутилдиметилсилільний простий ефір, тетрагідропіранільний простий ефір та подібні; захисні групи карбоксилатно-складноефірного типу, такі як складний ефір оцтової кислоти та подібні; захисні групи сульфонатно-складноефірного типу, такі як метансульфонатний складний ефір та подібні; захисні групи карбонатного складноефірного типу, такі як трет-бутилкарбонат та подібні; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи альдегіду включають захисні групи ацетального типу, такі як диметилацеталь та подібні; захисні групи типу циклічного ацеталу, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи кетону включають захисні групи кетального типу, такі як диметилкеталь та подібні; захисні групи типу циклічного кеталу, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібні; захисні групи оксимного типу, такі як О-метилоксим та подібні; захисні групи гідразонового типу, такі як N,N-диметилгідразон та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбоксильної групи включають захисні групи складноефірного типу, такі як метильний складний ефір та подібний; захисні групи амідного типу, такі як N,N-диметиламід та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для тіолу включають захисні групи типу простого ефіру, такі як бензилтіо-простий ефір та подібні; захисні групи складноефірного типу, такі як складний ефір тіооцтової кислоти, тіокарбонат, тіокарбамат та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для аміно групи або ароматичного гетероциклу, такого як імідазол, пірол, індол, або подібного, включають захисні групи карбаматного типу, такі як бензилкарбамат та подібні; захисні групи амідного типу, такі як ацетамід та подібний; захисні групи алкіламінного типу, такі як N-трифенілметиламін та подібний; захисні групи сульфонамідного типу, такі як метансульфонамід та подібний; тощо.

Захисна група може бути видалена за по суті відомим способом, наприклад, способом з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового світла, гідразину, фенілгідразину, натрію N-метилдитіокарбамату, тетрабутиламонію фториду, паладію ацетату, триалкілсилілгалогеніду (наприклад, триметилсилілійодиду, триметилсилілброміду) та подібних, за способом відновлення, або подібним.

У випадку здійснення реакції відновлення на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовується, включають гідриди металів, такі як літію алюмогідрид, натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, діізобутил алюмогідрид (DIBAL-H), натрію боргідрид, тетраметиламонію триацетоксиборгідрид та подібні; борани, такі як боран-тетрагідрофурановий комплекс та подібні; нікель Ренея; кобальт Ренея; водень; мурашину кислоту; триетилсилан та подібні. Каталізатор, такий як паладій на вугіллі, каталізатор Ліндлара, або подібний можуть використовуватися в способі відновлення вуглець-вуглець подвійного зв'язку або потрійного зв'язку.

У випадку здійснення реакції окиснення на кожній стадії, приклади окиснюючого агента, який використовується, включають пероксиди, такі як м-хлорпероксибензойна кислота (mCPBA), пероксид водню, трет-бутилгідропероксид та подібні; перхлорати, такі як тетрабутиламонію перхлорат та подібні; хлорати такі як натрію хлорат та подібні; хлорити, такі як натрію хлорит та подібні; періодати, такі як натрію періодат та подібні; реагенти високо валентного йоду, такі як йодосилбензол та подібні; реагенти, які містять манган, такі як марганцю діоксид, калію перманганат та подібні; сполуки свинцю, такі як тетраацетат свинцю та подібні; реагенти, які містять хром, такі як піридинію хлорхромат (PCC), піридинію дихромат (PDC), реагенти Джонса, та подібні; сполуки галогену, такі як N-бромсукцинімід (NBS) та подібні; кисень; озон; комплекс сірки триоксиду-піридину; осмію тетраоксид; селену діоксид; 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ); та подібні.

У випадку здійснення реакції радикальної циклізації на кожній стадії, приклади радикального ініціатора, який використовують, включають азо-сполуки, такі як азобісізобутиронітрил (AIBN) та подібні; розчинні у воді радикальні ініціатори, такі як 4-4'-азобіс-4-ціанопентанова кислота (ACPA) та подібні; триетилбор в присутності повітря або кисню; бензоїлпероксид; тощо. Приклади радикального реагента, який використовують, включають трибутилстанан, трис-триметилсилілсилан, 1,1,2,2-тетрафенілдисилан, дифенілсилан, самарію йодид, та подібні.

У випадку здійснення реакції Віттіга на кожній стадії, приклади реагента Віттіга, який використовують, включають алкіліденфосфорани та подібні. Алкіліденфосфорани можуть отримувати відповідно до по суті відомих способів, наприклад, реакцією солі фосфоронію з сильною основою.

У випадку здійснення реакції Хорнера-Еммонса на кожній стадії, приклади реагента, який використовують, включають фосфоноацетати, такі як метилдиметилфосфоноацетат, етилдїетилфосфоноацетат, та подібні; та основи, такі як гідриди лужних металів, органічні сполуки літію та подібні.

У випадку здійснення реакції Фріделя-Крафтса на кожній стадії, як реагент використовується комбінація з кислоти Льюїса та хлорангідриду кислоти або комбінація з кислоти Льюїса та алкілюючого агента (наприклад, алкілгалогеніда, спирта, олефіна та подібного). Альтернативно, органічну кислоту або неорганічну кислоту також можуть використовувати замість кислоти Льюїса, та ангідрид кислоти, такий як оцтовий ангідрид або подібний, також можуть використовувати замість хлорангідриду кислоти.

У випадку здійснення реакції ароматичного нуклеофільного заміщення на кожній стадії, нуклеофільний агент (наприклад, амін, імідазол та подібний) та основа (наприклад, органічна основа та подібне) використовуються як реагент.

У випадку, коли реакції нуклеофільного приєднання, опосередкованої утворенням карбоаніону, реакції нуклеофільного 1,4-приєднання (реакція приєднання за Міхаелем), опосередкованої утворенням карбоаніону, або реакції нуклеофільного заміщення, опосередкованої утворенням карбоаніону, здійснюються на кожній стадії, та приклади основи, яка використовується для утворення карбоаніону, включають органічні сполуки літію, алкоксиди металів, неорганічні основи, органічні основи та подібні.

У випадку, коли реакція Грін'єра використовується при здійсненні кожної стадії, приклади реагента Грін'єра, який використовується, включають арилмагнію галогеніди, такі як фенілмагнію бромід та подібні; та алкілмагнію галогеніди, такі як етилмагнію бромід та подібні. Реагенти Грін'єра можуть отримувати відповідно до по суті відомих способів, наприклад, за реакцією алкілгалогеніду або арилгалогеніду із металічним магнієм в присутності простого ефіру або тетрагідрофурану, як розчинника.

У випадку здійснення реакції конденсації Кньовенгагеля на кожній стадії, як реагенти використовують сполуку, яка містить активовану метиленову, яка знаходиться між двома електрон акцепторними групами (наприклад, малонову кислоту, діетилмалонат, малононітрил, та подібні) та основу (наприклад, органічну основу, алкоксид металу, неорганічну основу).

У випадку здійснення реакції Вільсмейєра-Хаака на кожній стадії, як реагенти використовуються фосфорилхлорид та амідна похідна (наприклад, N,N-диметилформамід, тощо).

У випадку здійснення реакції азидування спиртів, алкілгалогенідів або складних ефірів сульфонові кислоти на кожній стадії, приклади агенту азидування, який використовується, включають дифенілфосфорилазид (DPPA), триметилсилілазид, натрію азид, та подібні. Для реакції азидування спиртів, наприклад, можуть використовувати спосіб із застосуванням дифенілфосфорилазиду та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (DBU), спосіб із застосуванням триметилсилілазиду та кислоти Льюїса, або подібний.

У випадку здійснення реакції відновного амінування на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовується, включають натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, водень, мурашину кислоту, та подібні. Коли субстрат представляє собою амінну сполуку, приклади карбонільної сполуки, яка використовується включають, параформальдегід, альдегіди, такі як ацетальдегід та подібні, та кетони, такі як циклогексанон та подібні. Коли субстрат представляє собою карбонільну сполуку, приклади амінів, які використовуються, включають амоній, первинні аміни, такі як метиламін та подібні; вторинні аміни, такі як диметиламін та подібні; тощо.

У випадку здійснення реакції Міцунобу на кожній стадії, як реагент використовується азодикарбоксилат (наприклад, діетилазодикарбоксилат (DEAD), діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) тощо) та трифенілфосфін.

У випадку здійснення реакції естерифікації, реакції амідування або реакції утворення сечовини на кожній стадії, приклади реагенту, який використовується, включають ацилгалогеніди, такі як хлоридангідриди кислот, бромангідриди кислот, та подібні; та активовані карбонові кислоти, такі як ангідриди кислот, активні складноефірні форми, та складні ефіри сірчаної кислоти та подібні. Приклади активуючого агента для карбонової кислоти включають карбодіімідні конденсуючі агенти, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (WSCD) та подібні; триазинові конденсуючі агенти, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид n-гідрат (DMT-MM) та подібні; конденсуючі агенти на основі складного ефіру вугільної кислоти, такі як 1,1-карбонілдіімідазол (CDI) та подібні; дифенілфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-ілокси-три-диметиламінофосфонієва сіль (BOP реагент); 2-хлор-1-метилпіридинію йодид (реагент Мукайми); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як етилхлорформіат та подібні; O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU); сірчану кислоту; їх комбінації; та подібні. У випадку використання карбодіімідного конденсуючого агента, до реакції додатково можуть додавати добавку, таку як 1-гідроксибензотриазол (HOBt), N-гідроксисукцинімід (HOSu), диметиламінопіридин (DMAP), або подібні.

У випадку здійснення реакції сполучення на кожній стадії, приклади металевого каталізатору, який використовується, включають сполуки паладію, такі як паладію (II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію (II) хлорид, та подібні; сполуки нікелю, такі як тетра(трифенілфосфін)нікель (0) та подібні; сполуки родію, такі як три(трифенілфосфін)родію (III) хлорид та подібні; сполуки кобальту; сполуки міді, такі як оксид міді, йодид міді (I), та подібні; сполуки платини, та подібні; тощо. Додатково до реакції можуть додавати основу, та приклади такої основи включають неорганічні основи, основні солі та подібні.

У випадку здійснення реакції тіокарбонілювання на кожній стадії, як правило, як агент тіокарбонілювання використовується фосфору пентасульфід. Альтернативно, також можуть використовувати реагент, який має 1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідну структуру (наприклад, 2,4-біс(4-метоксифеніл-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лавессона) або подібний) замість фосфору пентасульфиду.

У випадку здійснення реакції Воля - Ціглера на кожній стадії, приклади агента галогенування, який використовується, включають N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід (NBS), N-хлорсукцинімід (NCS), бром, сульфурилхлорид та подібний. До того ж, реакція може бути прискорена за рахунок застосування радикального ініціатора, такого як нагрівання, світло, бензоїлпероксид, азобісізобутиронітрил, або подібного, до реакційної системи.

У випадку здійснення реакції галогенування гідрокси групи на кожній стадії, приклади галогенуючого агента, який використовується, включають галогенангідрид гідрогалової кислоти та кислотні галогенангідриди неорганічних кислот, зокрема, для хлорування: гідрохлоридну кислоту, тіонілхлорид, фосфороксихлорид або подібні, та для бромування: 48 % гідробромідну кислоту або подібне. Крім того, можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду за реакцією спирту із трифенілфосфіном та тетрахлористим вуглецем або тетрабромідним вуглецем, або подібними. Альтернативно, також можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду через дві стадії реакції, які включають перетворення спирту на відповідний сульфонат, та наступну взаємодію сульфонату з бромідом літію, хлоридом літію або йодидом натрію.

У випадку здійснення реакції Арбузова на кожній стадії, приклади реагента, який використовується, включають алкілгалогеніди, такі як етилбромацетат та подібні; та фосфіти такі як триетилфосфіт, три(ізопропіл)фосфіт та подібні.

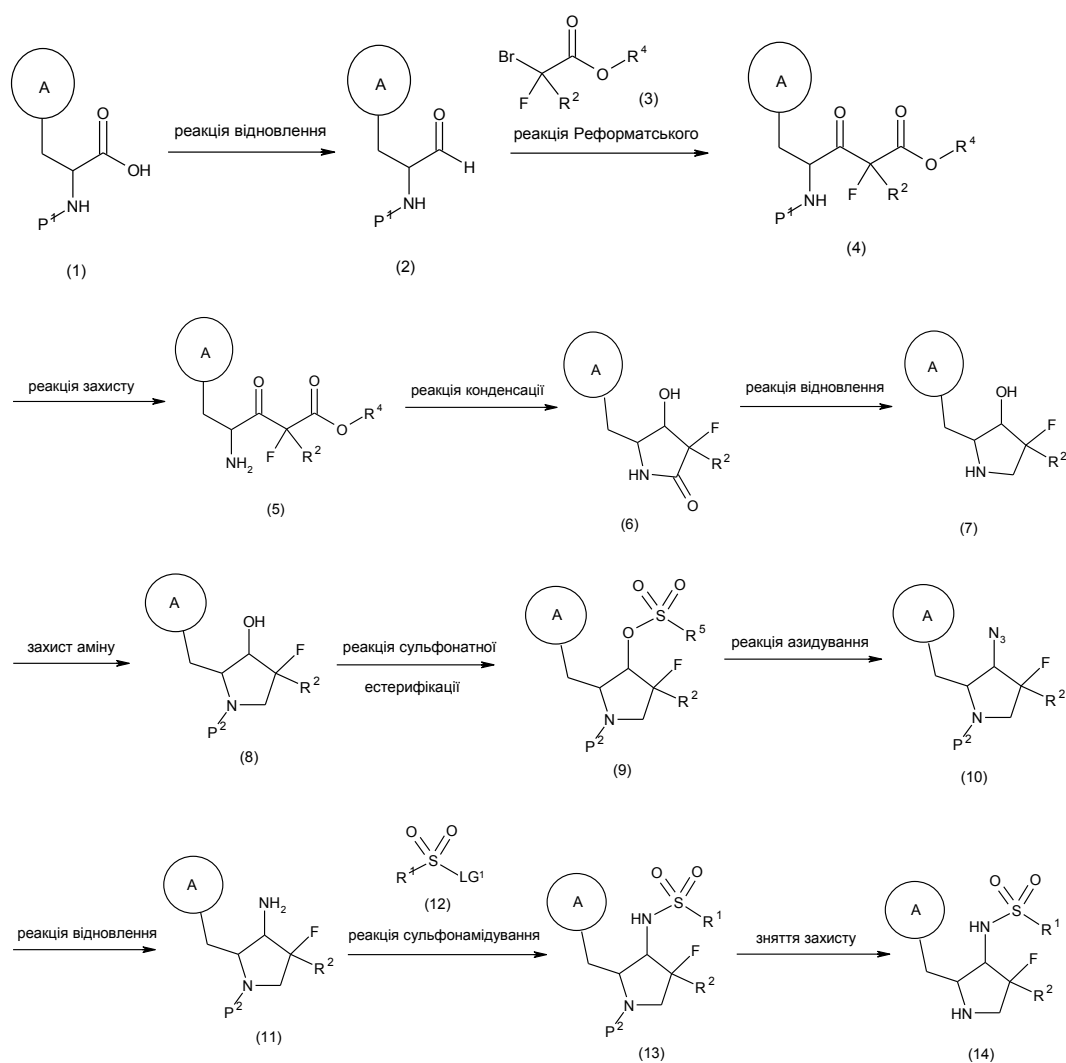
У випадку здійснення реакції сульфонування на кожній стадії, приклади агента сульфування, який використовується, включають метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, метансульфоновий ангідрид, п-толуолсульфоновий ангідрид та подібні.

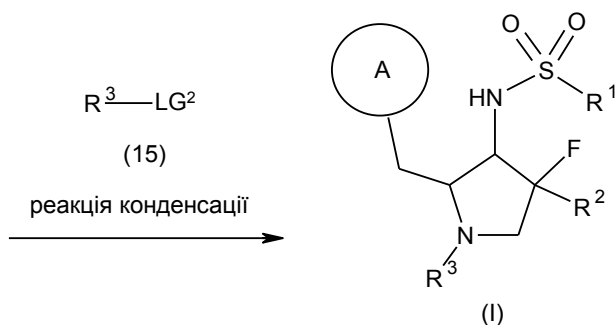
У випадку здійснення реакції гідролізу на кожній стадії, як реагент використовують кислоту або основу. Для реакції кислотного гідролізу трет-бутилового складного ефіру, можуть додавати мурашину кислоту, триетилсилан або подібні, для того, щоб відновно ловити трет-бутилові катіони, які представляють собою співпродукти.

У випадку здійснення реакції дегідратації на кожній стадії, приклади дегідратуючого агента, який використовується, включають сірчану кислоту, дифосфору пентаоксид, фосфору оксихлорид, N,N'-дциклогексилкарбодіімід, оксид алюмінію, поліфосфорну кислоту та подібні.

Сполука (I) може бути отримана зі сполуки (1) відповідно до способу, показаного в наступній схемі реакції 1. В схемі реакції, LG¹ та LG² кожен незалежно являють собою групу, яка відщеплюється, R⁴ та R⁵ кожен незалежно являють собою необов'язково заміщену C₁₋₆-алкільну групу або необов'язково заміщену C₆₋₁₄-арильну групу, P¹ та P² кожен незалежно являють собою захисну групу, та інші символи є такими, як визначається вище.

Схема реакції 1





Приклади "групи, яка відщеплюється", представленої LG^1 або LG^2 , включають атоми галогену, необов'язково галогеновані C_{1-6} -алкілсульфонілокси групи (наприклад, метансульфонілокси, етансульфонілокси, трифторметансульфонілокси), та C_{6-14} -арилсульфонілокси групи, необов'язково заміщені C_{1-6} -алкільною(ими) групою(ами) (наприклад, бензолсульфонілокси, толуолсульфонілокси) та подібні.

Приклади замісника "необов'язково заміщеної C_{1-6} -алкільної групи" та "необов'язково заміщеної C_{6-14} -арильної групи", представленої R^4 або R^5 включають замісники, вибрані з групи замісників А. Кількість замісників переважно являє собою від 1 до 3. Коли кількість замісників становить 2 або більше, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Приклади "захисної групи", представленої P^1 або P^2 включають ті, які проілюстровані як зазначена вище "захисна група для аміно групи та ароматичного гетероциклу, такого як імідазол, пірол, індол та подібні".

Сполука (1) може бути комерційно доступною, або може бути отримана відповідно до відомого по суті способу або способу аналогічному йому.

Сполука (4) може бути отримана шляхом обробки сполуки (2) за реакцією Реформатського сполукою (3) в присутності металу. Приклади металу, який використовується, включають цинк, самарію йодид, індій та подібні. Сполука (3) може бути комерційно доступною, або може бути отримана відповідно до відомого по суті способу або способу, аналогічному йому.

Сполука (6) може бути отримана шляхом обробки сполуки (5) за реакцією конденсації в присутності основи. Приклади основи, яка використовується, включають неорганічні основи, органічні основи, гідриди лужних металів та подібні.

Сполука (9) може бути отримана шляхом обробки сполуки (8) за реакцією сульфатної естерифікації. Приклади сульфуючого агента, який використовується, включають метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, метансульфоновий ангідрид, п-толуолсульфоновий ангідрид, трифторметансульфоновий ангідрид та подібні.

Сполука (10) може бути отримана шляхом обробки сполуки (9) за реакцією азидування. Приклади агента азидування, який використовується, включають тетра-н-бутиламонію азид, триметилсилілазид, натрію азид та подібні.

Сполука (13) може бути отримана шляхом обробки сполуки (11) за реакцією сульфоамідування сполукою (12). Приклади сполуки (12), яка використовується, включають сульфонілхлориди, сульфоаміохлориди та подібні. Сполука (12) може бути комерційно доступною, або може бути отримана відповідно до відомого по суті способу або способу, аналогічному йому.

Сполука (I) може бути отримана шляхом обробки сполуки (14) за реакцією конденсації сполукою (15). Приклади сполуки (15), яка використовується, включають ацилгалогеніди, такі як хлорангідриди, бромангідриди кислоти, алкілхлорформіати, карбамоїлхлориди та подібні; та активовані карбонові кислоти, такі як ангідриди кислот, активовані складні ефіри, сульфати та подібні. Приклади активуючого агента карбонової кислоти включають карбодіімідні конденсуючі агенти, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (WSCD) та подібні; триазинові конденсуючі агенти, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид-н-гідрат (DMT-MM) та подібні; карбонатні складноєфірні конденсуючі агенти, такі як 1,1-карбонілдіімідазол (CDI) та подібні; дифенілфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-ілокси-тридиметиламінофосфонієва сіль (реагент BOP); 2-хлор-1-метил-піридинію йодид (реагент Мукайяма); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як хлоретилформіат та подібні; О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафтор-фосфат (HATU); сірчана кислота; їх комбінації, та подібні. Крім того, до реакційної системи може додаватися основа. Приклади основи включають неорганічні основи, органічні основи та подібні. Коли використовується карбодіімідний конденсуючий агент, до реакційної системи може додатково

додаватися добавка, така як 1-гідроксибензотриазол (HOBt), N-гідроксисукцинімід (HOSu), диметиламінопіридин (DMAP) та подібні

В таким чином отриманій сполуці (I), внутрішньомолекулярна функціональна група може також бути перетворена в потрібну функціональну групу шляхом комбінації по суті відомих хімічних реакцій. Приклади хімічної реакції включають реакцію окиснення, реакцію відновлення, реакцію алкілювання, реакцію ацилювання, реакцію утворення сечовини, реакцію гідролізу, реакцію амінування, реакцію естерифікації, реакцію арильного сполучення, реакцію зняття захисту та подібні.

У вищезазначеному способі отримання, коли вихідна сполука має аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксильну групу, карбонільну групу або меркаптогрупу як замісники, до даних груп може бути введена захисна група, яка зазвичай використовується в хімії пептидів, та цільова сполука може бути отримана шляхом видалення захисної групи за необхідності після реакції.

Сполука (I) отримана за зазначеним вище способом отримання може бути виділена та очищена за відомим способом, таким як екстракція розчинником, рідинного перетворення, перенесення фаз, кристалізація, перекристалізація, хроматографія та подібні.

Коли сполука (I) містить оптичний ізомер, стереоізомер, регіоізомер та ротамер, дані сполуки є також включеними в сполуку (I), та кожен може бути отриманий як індивідуальний продукт за по суті відомим способом синтезу або способом розділення. Наприклад, коли оптичний ізомер існує в сполуці (I), оптичний ізомер, відокремлений зі сполуки також охоплюється сполукою (I).

В даному документі, оптичний ізомер може бути отриманий відповідно до по суті відомого способу.

Сполука (I) може бути кристалічною.

Кристали сполуки (I) (далі в даному документі іноді скорочують як кристал за представленим винаходом) можуть отримувати шляхом кристалізації сполуки (I) відповідно до способів кристалізації, по суті відомих.

В представленому описі, температура плавлення означає температуру плавлення, виміряну, наприклад, з використанням мікро приладу для вимірювання температури плавлення (Yanako, MP-500D або Buchi, B-545), приладу ДСК (для аналізу диференціальної скануючої калориметрії) (METTLER TOLEDO, DSC1) та подібні.

Загалом, температура плавлення іноді варіює в залежності від приладу для вимірювання, умов вимірювання та подібного. Кристал в представленому описі може являти собою кристал, який показує температуру плавлення відмінну від значень, описаних в представленому описі за умови, що різниця знаходиться в межах загального діапазону помилки.

Кристал за представленим винаходом має відмінні фізико-хімічні властивості (наприклад, температуру плавлення, розчинність, стабільність) та біологічні властивості (наприклад, фармакокінетики (абсорбційну здатність, розподілення, метаболізм, виведення), ефективність), та є особливо прийнятним як лікарський засіб.

Сполука (I) може використовуватись у вигляді проліків. Проліки сполуки (I) представляють собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за представленим винаходом за реакцією внаслідок дії ферменту, шлункової кислоти, тощо в фізіологічних умовах в живому організмі, тобто, сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за представленим винаходом за рахунок окиснення, відновлення, гідролізу, тощо в, залежності від ферменту; сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за представленим винаходом за рахунок гідролізу, тощо внаслідок дії шлункової кислоти, тощо.

Проліки сполуки (I) можуть представляти собою сполуку, отриману шляхом обробки аміно групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілюванням або фосфорилюванням (наприклад, сполуку, в якій аміно група сполуки (I) є ейкозаноїльованою, аланільованою, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонільованою, тетрагідрофуранільованою, піролідилметильованою, півалоїлоксиметильованою або трет-бутильованою, тощо);

сполуку, отриману шляхом обробки гідрокси групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілюванням, фосфорилюванням або боруванням (наприклад, сполука, отримана шляхом обробки гідрокси групи в сполуці (I) є ацетильованою, пальмітоїльованою, пропаноїльованою, півалоїльованою, сукцинільованою, фумарильованою, аланільованою або диметиламінометилкарбонільованою);

сполуку, отриману шляхом обробки карбоксильної групи в сполуці (I) естерифікацією або амідуванням (наприклад, сполука, отримана шляхом обробки карбоксильної групи в сполуці (I), є естерифікованою етилом, естерифікованою фенолом, естерифікованою карбоксиметилом, естерифікованою диметиламінометилом, естерифікованою півалоїлоксиметилом, естерифікованою етоксикарбонілоксетилом, естерифікованою фталідилом, естерифікованою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилом, естерифікованою циклогексилоксикарбонілетилом

або метиламідованою, тощо); та подібні. Будь-яка з даних сполук може бути отримана зі сполуки (I) за самим по собі відомим способом.

Проліки сполуки (I) також можуть представляти собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) в фізіологічних умовах, таких як ті, які описані IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

В представленому описі, проліки можуть утворювати сіль, та як така сіль може бути зазначена як приклади сольових сполук, представлених зазначеною вище формулою (I).

Сполука може бути міченою ізотопом (наприклад, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) та подібні.

Сполука (I), мічену або заміщену ізотопом, може використовуватись як, наприклад, трейсер для застосування в позитронній емісійній томографії (PET) (PET трейсер), та є корисними в галузях медичних діагностик та подібних.

Сполука (I) може бути гідратом або негідратом, або несольватом (наприклад, ангідридом) або сольватом (наприклад, гідратом).

Сполука (I) також охоплює дейтерійну форму перетворення, в якій ^1H перетворюється в $^2\text{H}(\text{D})$.

Крім того, сполука (I) може представляти собою фармацевтично прийнятний співкристал або сіль співкристалу. Співкристал або сіль співкристалу означає кристалічну речовину, яка складається з двох або більше конкретних речовин, які є твердими при кімнатній температурі, де кожна речовина має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, питому теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність та стабільність). Співкристал та сіль співкристалу можуть отримувати за по суті відомим способом співкристалізації.

Сполука (I) або її проліки (далі в даному документі іноді вживають просто скорочено як сполука за представленим винаходом) може використовуватись як є або у вигляді фармацевтичної композиції (також називається як лікарський засіб) шляхом змішування з фармакологічно прийнятним носієм тощо при введенні ссавцям (наприклад, людині, миші, щуру, кролику, собаці, коту, корові, коню, свині, мавпі), як агент для профілактики або лікування різних захворювань, зазначених нижче.

Як фармакологічно прийнятні носії можуть використовуватись різні органічні або неорганічні речовини носія, які традиційно використовуються як матеріали препарату. Приклади таких матеріалів включають: ексципієнти, змащувальні речовини, зв'язуючі агенти та розпушувачі для твердих препаратів; розчинники, сольобілізуючі агенти, суспендуєчі агенти, ізотонічні агенти, буферні агенти та пом'якшуючі агенти для рідких препаратів, та подібні; та, якщо є необхідним, також можуть додаватися добавки для препаратів, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджуючі агенти, та подібні.

Переважають приклади ексципієнтів включають лактозу, сахарозу, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, желатинізований крохмаль, декстрин, кристалічну целюлозу, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлозу, аравійську камедь, пуллулан, легку безводну кремнієву кислоту, синтетичний силікат алюмінію та магнію метасилікат алюмінат.

Переважні приклади змащувальної речовини включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тальк, колоїдний діоксид кремнію.

Переважні приклади зв'язуючого агента включають желатинізований крохмаль, сахарозу, желатин, аравійську камедь, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлози, кристалічну целюлозу, сахарозу, D-маніт, трегалозу, декстрин, пуллулан, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Переважні приклади розпушувачів включають лактозу, сахарозу, крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, натрію карбоксиметилкрохмаль, легку безводну кремнієву кислоту та низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу.

Переважні приклади розчинників включають воду для ін'єкцій, фізіологічний сольовий розчин, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію та олію бавовника.

Переважні приклади сольобілізуючих агентів включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трегалозу, бензилбензоат, етанол, триамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію та ацетат натрію.

Переважні приклади суспендуєчих агентів включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламінпропіонову кислоту, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерину моностеарат та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідін, карбоксиметилцелюлози натрію,

метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та подібні; полісорбати та поліоксietилен гідрогеновану рицинову олію.

Переважає приклади ізотонічних агентів включають хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт, та глюкозу.

5 Переважає приклади буфера включають буферні розчини, такі як фосфатні, ацетатні, карбонатні, цитратні буфери тощо.

Переважає приклади пом'якшуючого агента включають бензиловий спирт.

10 Переважає приклади консервантів включають складні ефіри пара-оксibenзойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетилловий спирт, дегідрооцтову кислоту та сорбінову кислоту.

Переважає приклади антиоксидантів включають сульфідні солі та аскорбатні солі.

15 Переважає приклади барвників включають розчинні у воді харчові анілінові барвники (наприклад, харчові барвники, такі як харчовий червоний № 2 та № 3, харчовий жовтий № 4 та № 5, харчовий блакитний № 1 та № 2, та подібні харчові барвники), не розчинні у воді протравні лакоутворюючі барвники (наприклад, солі алюмінію зазначених вище розчинних у воді харчових анілінових барвників), природні барвники (наприклад, β-каротин, хлорофіл, оксид заліза III) та подібні.

Переважає приклади підсолоджуючих агентів включають сахаринат натрію, дикалію гліциризинат, аспартам та стевию.

20 Приклади дозованої форми за зазначеним вище пунктом фармацевтичної композиції включають включають пероральні препарати, такі як таблетки, (в тому числі покриті цукром таблетка, покриті плівкою таблетка, сублінгвальна таблетка, таблетка, що розпадається в ротовій порожнині, буккальна таблетка), капсули (включаючи м'яку капсулу, мікрокапсулу), драже, гранули, порошки, пастилки, сиропи, рідини, емульсії, суспензії, аерозолі, плівки
25 (наприклад, плівку, що розпадається в ротовій порожнині, адгезивну до слизової ротової порожнини плівку), та подібні; та парентеральні агенти, такі як ін'єкції (наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньочеревні ін'єкції, крапельні інфузії), зовнішнього застосування препарат (наприклад, трансдермальний абсорбційного типу препарат, мазь, лосьйон, адгезивний препарат), супозиторії (наприклад, ректальні супозиторії, вагінальні супозиторії), пелета, назальний препарат, легеневий препарат (інгаляційний), очні краплі, та подібні. Сполука та лікарський засіб за представленим винаходом можуть бути, відповідно, безпечно введені перорально або парентерально (наприклад, інтраректальне, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньом'язове, підшкірне, внутрішньоорганне, інтраназальне, внутрішньошкірне, інстиляційне, внутрішньомозкове, внутрішньовагінальне,
35 внутрішньочеревне, внутрішньоопухлинне, проксимальне пухлинне введення, та введення у вогнище ураження).

Дані препарати можуть представляти собою препарат контрольованого вивільнення (наприклад, з уповільненим вивільненням мікрокапсули), такі як препарат з негайним вивільненням, препарат з уповільненим вивільненням та подібні.

40 Фармацевтична композиція може бути отримана відповідно до способу, який загальноприйнято використовується в галузі фармацевтичної формуляції, наприклад, способу, описаного в Японській фармакопеї, тощо.

45 При цьому вміст сполуки за представленим винаходом в фармацевтичній композиції за представленим винаходом варіює в залежності від лікарської форми, дозування сполуки за представленим винаходом, тощо, тобто, наприклад, становить приблизно від 0,1 до 100 мас. %.

Коли отримують пероральний препарат, за необхідністю може бути нанесене покриття з метою маскування смаку, розчинності в кишечнику або довготривалої стабільності.

50 Приклади основи покриття, яка використовується для покриття, включають цукрову основу покриття, розчинну у воді плівкову основу покриття, кишковорозчинну плівкову основу покриття, та плівкову основу покриття для уповільненого вивільнення.

Як цукрова основа покриття використовується сахароза, та, крім того, в комбінації можуть використовуватися один або декілька видів, вибраних з талька, та осажденного кальцію карбонату, желатину, аравійської камеді, пуллулану, карнаубського воску та подібні.

55 Приклади розчинної у воді плівкової основи покриття включають целюлозні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, метилгідроксietилцелюлоза та подібні; синтетичні полімери, такі як полівінілацетатю діетиламіноацетат, аміноалкілметакрилатний співполімер E [Eudragit E (торговельна назва)], полівінілпіролідон та подібні; та полісахариди, такі як пуллулан та подібні.

60 Приклади кишковорозчинної плівкової основи покриття включають целюлозні полімери, такі як гідроксипропілметил-целюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат,

карбоксиметилетилцелюлоза, целюлози ацетат фталат та подібні; полімери акрилової кислоти, такі як співполімер L метакрилової кислоти [Eudragit L (торговельна назва)], співполімер LD метакрилової кислоти [Eudragit L-30D-55 (торговельна назва)], співполімер S метакрилової кислоти [Eudragit S (торговельна назва)] та подібні; та речовини, які зустрічаються в природі, такі як шеллак та подібні.

Приклади плівкової основи покриття для уповільненого вивільнення включають целюлозні полімери, такі як етилцелюлоза та подібні; та полімери акрилової кислоти, такі як аміноалкілметакрилатний співполімер RS [Eudragit RS (торговельна назва)], суспензію етилакрилат-метилметакрилатного співполімера [Eudragit NE (торговельна назва)] та подібні.

Два або більше видів за зазначеним вище пунктом основ покриття можуть використовуватися у суміші у відповідному співвідношенні. Крім того, наприклад, затіняючи світло агенти, такі як титану оксид, червоний оксид заліза та подібні також можуть використовуватися під час покриття.

Оскільки сполука за представленим винаходом демонструє низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотоксичність, канцерогенність) та менші побічні ефекти, вона може використовуватись як профілактичний або терапевтичний агент, або діагностичний агент для різних захворювань у ссавців (наприклад, людини, великої рогатої худоби, коня, собаки, кішки, мавпи, миші, щура).

Крім того, сполука за представленим винаходом, як очікується, буде кращою щодо центральної міграції.

Сполука за представленим винаходом має відмінну агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2, та може лікувати, попереджувати або послаблювати ризик різних неврологічних та психіатричних захворювань, пов'язаних з орексиновим рецептором типу 2. Сполука за представленим винаходом є прийнятною як агент для профілактики або лікування різних захворювань, таких як нарколепсія, ідіопатична гіперсомнія, гіперсомнія, синдром апное сну, синдром нарколепсії, який супроводжується подібними до нарколепсії симптомами, синдром гіперсомнії, який супроводжується денною гіперсомнією (наприклад, синдром Клейна Левіна, велика депресія з гіперсомнією, деменція з тільцями Леві, хвороба Паркінсона, прогресуючий супрануклеарний параліч, синдром Прадера-Віллі, синдром Мебіуса, синдром гіповентиляції, захворювання Німана-Піка типу C, забій головного мозку, інфаркт головного мозку, пухлина головного мозку, м'язова дистрофія, розсіяний склероз, гострий розсіяний енцефаломієліт, синдром Гійєна-Барре, енцефаліт Расмуссена, енцефаліт Верніке, лімбічний енцефаліт, енцефалопатія Хашимото), кома, втрата свідомості, ожиріння (наприклад, злоякісний мастоцитоз, екзогенне ожиріння, гіперінсулінарне ожиріння, гіперплазматичне ожиріння, гіпофізарне ожиріння, гіпоплазматичне ожиріння, гіпотиреоїдне ожиріння, гіпоталамічне ожиріння, симптоматичне ожиріння, дитяче ожиріння, ожиріння верхньої частини тіла, аліментарне ожиріння, гіпогонадне ожиріння, системний мастоцитоз, просте ожиріння, центральне ожиріння), синдром інсулінорезистентності, хвороба Альцгеймера, порушення свідомості, таке як кома, та подібні, побічні ефекти та ускладнення через анестезію, порушення сну, проблеми зі сном, безсоння, переривчастий сон, нічний міоклонус, переривання швидкого сну, струменева затримка, синдром реактивної затримки, розлад сну чергового працівника, розлад сну, нічний жах, депресія, велика депресія, хвороба лунатизму, енурез, розлад сну, хвороба Альцгейме, захворювання, асоційоване з циркадним ритмом, фіброміалгією, станом, що виникає внаслідок зниження якості сну, переїданням, нав'язливим компульсивно-харчовим розладом, асоційоване з ожирінням захворювання, гіпертонія, цукровий діабет, підвищена концентрація інсуліну в плазмі та інсулінорезистентність, гіперліпідемія, гіперліпемія, рак ендометрію, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак товстої та прямої кишки, рак, остеоартрит, обструктивне апное сну, холелітіаз, жовчнокам'яна хвороба, захворювання серця, порушення серцевого ритму, аритмія, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, серцево-судинні розлади, раптова смерть, полікістоваріантна хвороба, краніофарингіома, синдром Фреліха, дефіцит гормону росту, нормальний мутант невисокого зросту, синдром Тернера, діти, що страждають на гострий лімфобластний лейкоз, синдром X, порушення репродуктивних гормонів, зниження фертильності, безпліддя, зниження функції статевих залоз у чоловіків, статеві та репродуктивні дисфункції, такі як жіночий гірсутизм у чоловіків, вади плоду, пов'язані з ожирінням вагітних, розлади моторики шлунково-кишкового тракту, такі як пов'язаний з ожирінням гастроєзофагеальний рефлюкс, синдром гіповентиляції з ожирінням (синдром Піквіка), респіраторні захворювання, такі як задишка, запалення, таке як системне запалення судинної системи, атеросклероз, гіперхолестеринемія, гіперурикемія, біль у попереку, хвороба жовчного міхура, подагра, рак нирок, ризик вторинних наслідків ожиріння, таких як зниження ризику гіпертрофії лівого шлуночка, болю при мігрені, головного болю, нейропатичного болю,

хвороба Паркінсона, психоз, шизофренія, почервоніння обличчя, нічна пітливість, захворювання статевий/сечовидільної системи, пов'язані з статеву функцією або фертильністю захворювання, дистимічний розлад, біполярний розлад, біполярний розлад I, біполярний розлад II, циклотимічний розлад, гострий стресовий розлад, агорафобія, генералізований тривожний розлад, обсесивний розлад, панічна атака, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад, тривожний розлад розлуки, соціальна фобія, тривожний розлад, гострі неврологічні та психічні розлади, такі як серцеве аорто-коронарне шунтування та посттрансплантаційна мозкова недостатність, інсульт, ішемічний інсульт, церебральна ішемія, травма спинного мозку, травма голови, перинатальна гіпоксія, зупинка серця, гіпоглікемічне ушкодження нерва, хвороба Хантінгтона бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, пошкодження очей, ретинопатія, когнітивні порушення, м'язовий спазм, тремор, епілепсія, пов'язані зі спастичністю м'язів розлади, марення, амнестичні розлади, вікові когнітивні розлади, шизоафективні розлади, маревні розлади, залежність від лікарського засобу, дискінезія, синдром хронічної втоми, втоми, викликаний лікарським засобом синдром паркінсонізму, синдром Джил-до Ла Туретта, хорея, міоклонус, тик, синдром неспокійних ніг, дистонія, дискінезія, синдром дефіциту уваги та гіперактивності (ADHD), розлад поведінки, нетримання сечі, симптоми абстиненції, невралгія трійчастого нерва, втрата слуху, шум у вухах, пошкодження нервів, ретинопатія, дегенерація жовтої плями, блювота, набряк мозку, біль, біль у кістках, артралгія, зубний біль, катаплексія та черепно-мозкова травма (TBI).

Зокрема, сполука за представленим винаходом є прийнятною як агент для профілактики або лікування нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії, синдрому апное сну, синдрому нарколепсії, який супроводжується подібними до нарколепсії симптомами, синдрому гіперсомнії, який супроводжується денною гіперсомнією (наприклад, хвороби Паркінсона, синдрому Гійєна-Барре та синдрому Клейна Левіна), хвороби Альцгеймера, ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, серцевої недостатності, захворювань, пов'язаних з втратою кісткової тканини, сепсису, порушення свідомості, такого як кома та подібні, побічних ефектів та ускладнень через анестезію, та подібні, або анестетичний антагоніст.

При цьому доза сполуки за представленим винаходом варіює в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляху введення, цільового захворювання, симптому та подібного, наприклад, коли сполука за представленим винаходом вводиться перорально або порентерально дорослому пацієнту, її доза становить, наприклад, приблизно від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла на дозу, переважно від 0,1 до 50 мг/кг маси тіла на дозу та більш переважно від 0,5 до 20 мг/кг маси тіла на дозу. Дану кількість бажано вводити від однієї до 3 частинами на день.

Сполука за представленим винаходом може використовуватись в комбінації з іншими лікарськими засобами (далі в даному документі скорочено як супутній лікарський засіб).

При поєднанні сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, мають місце наступні позитивні ефекти, такі як

(1) доза може бути зменшена в порівнянні з окремим введенням сполуки за представленим винаходом або супутнім лікарським засобом,

(2) препарат, який необхідно поєднувати зі сполукою за представленим винаходом, може бути вибраний відповідно до стану пацієнтів (м'який випадок, важкий випадок і т.п.),

(3) період лікування може бути встановлено більшим, вибираючи супутній лікарський засіб, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(4) стійкий лікувальний ефект може бути розроблений шляхом вибору супутнього лікарського засобу, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(5) синергічний ефект може бути забезпечений за допомогою комбінаційного застосування сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу тощо, може бути досягнуто.

В представленому описі, сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, який використовується в комбінації, зазначаються як "комбінований засіб за представленим винаходом".

При використанні комбінованого засоба за представленим винаходом, час введення сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб не обмежується, та сполука за представленим винаходом або її фармацевтична композиція або супутній лікарський засіб або його фармацевтична композиція можуть бути призначені для одночасного введення суб'єкту, або можуть вводиться в різний час. Доза супутнього лікарського засобу може бути визначеною в залежності від дози, використовуваної клінічно, та може бути відповідним чином вибраною в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляхів введення, захворювання, комбінації тощо.

Режим введення комбінованого засоба за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу не має особливих обмежень, та сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб слід поєднувати при введенні. Приклади такого режиму введення включають наступні способи:

- 5 (1) введення одного препарату, отриманого шляхом одночасної обробки сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, (2) одночасне введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, одним і тим же способом введення, (3) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, за тим же шляхом введення в шаховому порядку, (4) одночасне введення два види препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо проведені, різними шляхами введення, (5) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які мають були окремо отримані, різними шляхами введення в шаховому порядку (наприклад, введення в порядку сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, або в зворотному порядку) тощо.

Доза супутнього лікарського засобу може бути відповідним чином визначена на підставі дози, використовуваної в клінічних ситуаціях. Співвідношення в суміші сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб може бути відповідним чином визначена в залежності від суб'єкта, якому вводиться, шляхів введення, цільового захворювання, симптому, комбінації, тощо.

Наприклад, вміст сполуки за представленим винаходом в комбінованому засобі за представленим винаходом, варіює в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, в розрахунку на весь препарат.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінованому засобі за представленим винаходом, варіює в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до близько 20 мас. %, в розрахунку на весь препарат.

Вміст добавок, таких як носій та подібні, в комбінованому засобі за представленим винаходом варіює в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 1 до приблизно 99,99 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас. %, в розрахунку на препарат.

Подібний вміст може застосовуватись навіть, коли сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб формуються окремо в препарати.

Приклади супутнього лікарського засобу включають наступні. Терапевтичний лікарський засіб при нарколепсії (наприклад, метилфенідат, амфетамін, пемолін, фенелзин, протриптилін, натрію оксидат, модафініл, кофеїн), лікарський засіб проти ожиріння (амфетамін, бензфетамін, бромокриптин, бупропіон, діетилпропіон, ексенатид, фенфлюрамін, ліотиронін, ліраглутид, мазиндол, метамфетамін, октреотид, октреотид, орлістат, фендиметразин, фендиметразин, фенметразин, фентермін, Qnexa (zareestrovana торговельна назва), фенілпропаноламін, прамлінтид, пропілгекседрин, рекомбінантний лептин, сібутрамін, топірамат, зімелідин, зонісамід, лоркасерин, метформін), інгібітор ацетилхолінестерази (наприклад, донепезил, ривастигмін, галантамін, занепезил, ідебенон, такрин), агент проти деменції (наприклад, мемантин), інгібітор продукування, секретування, акумулювання, агрегації та/або депонування β-амілоїдного протеїну, інгібітор β-секретази (наприклад, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-(N,N-диметиламіно)метилтетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-(N,N-діпропіламіно)метилтетралін, 2-(N,N-диметиламіно)метил-6-(4'-метоксибіфеніл-4-іл)метокситетралін, 6-(4-біфеніліл)метокси-2-[2-(N,N-діетиламіно)етил]тетралін, 2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-6-(4'-метилбіфеніл-4-іл)метокситетралін, 2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]-6-(4'-метоксибіфеніл-4-іл)метокситетралін, 6-(2',4'-диметоксибіфеніл-4-іл)метокси-2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]метокси-2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]тетралін, 6-(3',4'-диметоксибіфеніл-4-іл)метокси-2-[2-(N,N-диметиламіно)етил]тетралін, необов'язково їх активна форма, їх сіль та їх гідрат, OM99-2 (WO01/00663)), інгібітор γ-секретази, інгібітор агрегації β-амілоїдного протеїну (наприклад, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (національна публікація міжнародної патентної заявки No. 11-514333), PPI-558 (національна публікація міжнародної патентної заявки No. 2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β-амілоїдна вакцина, фермент, який розкладає β-амілоїд та подібні, підсилювач функцій мозку (наприклад, анірацетам, ніцерголін), терапевтичний лікарський засіб при хворобі

Паркінсона [(наприклад, агоніст дофамінових рецепторів (наприклад, L-DOPA, бромокриптин, перголід, таліпексол, праміпексол, каберголін, амантадин), інгібітор ферменту моноаміноксидази (МАО) (наприклад, депреніл, селегілін, ремацемід, рилузол), антихолінергічні агенти (наприклад, тригексифенідил, біпериден), інгібітор COMT (наприклад, ентакапон)],

5 терапевтичний лікарський засіб при бічному аміотрофічному склерозі (наприклад, рилузол тощо, нейротрофічний фактор), терапевтичний лікарський засіб при аномальній поведінці, що супроводжує прогресування деменції, блукання та подібні (наприклад, заспокійливий засіб, препарат проти тривоги), інгібітор апоптозу (наприклад, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), промотор диференціації-регенерації нейронів (наприклад, летепринім, ксаліпроден; SR-57746-

10 A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптід, 5,6-диметокси-2-[2,2,4,6,7-пентаметил-3-(4-метилфеніл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]ізоіндолін, 5,6-диметокси-2-[3-(4-ізопропілфеніл)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]ізоіндолін, 6-[3-(4-ізопропілфеніл)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл]-6,7-дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-f]ізоіндол та необов'язково його активна форма, сіль або гідрат), нестероїдні протизапальні лікарські засоби

15 (мелоксикам, теносікам, індометацин, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспірин, індометацин та подібні), стероїдні лікарські засоби (дексаметазон, гексестрол, кортизону ацетат та подібні), терапевтичний лікарський засіб для лікування ревматизму (DMARD), антицитокіновий лікарський засіб (наприклад, інгібітор TNF, інгібітор MAP-кінази), терапевтичний агент при нетриманні сечі, частому сечовипусканні (наприклад, флавоксату

20 гідрохлорид, оксibuтиніну гідрохлорид, пропіверину гідрохлорид), інгібітор фосфодіестерази (наприклад, силденафіл (цитрат)), агоніст дофаміну (наприклад, апоморфін), протиаритмічні лікарські засоби (наприклад, мексилетин), статевий гормон або його похідна (наприклад, прогестерон, естрадіол, естрадіолу бензоат), терапевтичний агент при остеопорозі (наприклад, альфакальцидол, кальцитриол, елкатонін, кальцитонін лосося, естриол, іпріфлавон, памідронат

25 динатрію, алендронат натрію гідрат, інкадронат динатрію), паратироїдний гормон (PTH), антагоністи кальцієвого рецептора, терапевтичний лікарський засіб при інсомнії (наприклад, бензодіазепінові лікарські засоби, небензодіазепінові лікарські засоби, агоніст мелатоніну, антагоністи орексинового рецептора), терапевтичний лікарський засіб при шизофренії (наприклад, типові антипсихотичні агенти, такі як галоперідол та подібні; атипів антипсихотичні

30 агенти, такі як клозапін, оланзапін, рисперидон, арипіпразол та подібні; лікарський засіб, який діє на метаботропний рецептор глутамату або рецептор глутамату кон'югованого типу іонного каналу; інгібітор фосфодіестерази), (хлордіазепоксид, діазепам, клоразепат калію, лоразепам, клоназепам, алпразолам, тощо), інгібітор кальцієвих каналів L-типу (прегабалін, тощо), трициклічний або тетрациклічний антидепресант (іміпраміну гідрохлорид, амітриптиліну

35 гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид, тощо), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (флувоксаміну малеат, флуоксетину гідрохлорид, циталопраму гідробромід, сертраліну гідрохлорид, пароксетину гідрохлорид, есциталопраму оксалат, тощо), інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксину гідрохлорид, дулоксетину гідрохлорид, десвенлафаксину гідрохлорид, тощо), інгібітор

40 зворотного захоплення норадреналіну (ребоксетіну мезілат, тощо), міртазапін, тразодону гідрохлорид, нефазодону гідрохлорид, бупропіону гідрохлорид, сетиптіліну малеат, агоніст 5-HT_{1A}, (буспірону гідрохлорид, тандоспірону цитрат, осемозотану гідрохлорид, тощо), антагоніст 5-HT_{2A}, зворотний агоніст 5-HT_{2A}, антагоніст 5-HT₃ (ціамемазин, тощо), некардіоселективний β-блокатор (пропранололу гідрохлорид, окспренололу гідрохлорид тощо), антагоніст гістаміну H₁

45 (гидроксизина гідрохлорид тощо), антагоніст CRF, інший заспокійливий лікарський засіб (мепробамат, тощо), тахікініновий антагоніст (МК-869, саредутант, тощо), лікарський засіб, які діють на метаботропні глутаматні рецептори, антагоніст ССК, антагоніст адреналіну β₃ (амібегрону гідрохлорид, тощо), інгібітор GAT-1 (гідрохлориду тіагабіну, тощо), інгібітор кальцієвих каналів N-типу, інгібітор карбоангідрази II, агоніст гліцинового фрагмента NMDA,

50 антагоніст NMDA (мемантін, тощо), периферичний агоніст бензодіазепінових рецепторів, антагоніст вазопресину, антагоніст вазопресину V1b, антагоніст вазопресину V1a, інгібітор фосфодіестерази, антагоніст опіюїдних рецепторів, агоніст опіюїдних рецепторів, уридин, агоніст рецептора нікотинової кислоти, гормони щитовидної залози (Т₃, Т₄), TSH, TRH, інгібітор МАО (фенелзину сульфат, транілципроміну сульфат, моклобемід, тощо), терапевтичний лікарський

55 засіб для біполярного розладу (літію карбонат, натрію валпроату, ламотриджин, рилузол, фелбамат, тощо), антагоніст канабіноїдних рецепторів CB1 (римонабант, тощо), інгібітор FAAH, інгібітор натрієвих каналів, анти-ADHD лікарський засіб (метилфенидату гідрохлорид, метамфетаміну гідрохлорид тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування алкогольної залежності, терапевтичний препарат для лікування аутизму, терапевтичний препарат для

60 лікування синдрому хронічної втоми, терапевтичний лікарський засіб при спазмі, терапевтичний

лікарський засіб для лікування синдрому фіброміалгії, терапевтичний лікарський засіб для лікування головного болю, терапевтичний лікарський засіб для відмови від куріння, терапевтичний лікарський засіб для лікування міастенії гравіс, терапевтичний лікарський засіб для лікування інфаркту головного мозку, терапевтичний лікарський засіб для лікування манії, 5 терапевтичний лікарський засіб для лікування гіперсомнії, терапевтичний лікарський засіб для лікування болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування дистимії, терапевтичний лікарський засіб для лікування вегетативної атаксії, терапевтичний лікарський засіб для лікування чоловічої та жіночої статевої дисфункції, терапевтичний лікарський засіб для лікування мігрені, терапевтичний лікарський засіб при патологічному потязі до гри в азартні ігри, 10 терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому неспокійних ніг, терапевтичний лікарський засіб для лікування залежності від психоактивних речовин, терапевтичний лікарський засіб для лікування станів пов'язаних з алкоголем, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому подразненої товстої кишки, терапевтичний лікарський засіб для лікування ліпідної аномалії, такий як лікарський засіб для зниження рівня холестерину (препарат серії статинів (правастатин натрію, аторвастатин, симвастатин, розувастатин, тощо), фібрати (клофібрат тощо), інгібітор скваленсаїнази), терапевтичний лікарський засіб для лікування аномальної поведінки або пригнічення дромоманії внаслідок деменції (седативні засоби, заспокійливий лікарський засіб тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету, 20 терапевтичний лікарський засіб для лікування ускладнень від діабету, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпертензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпотензії, діуретики, хіміотерапевтичний засіб, імунотерапевтичний засіб, антитромботичний засіб, протираковий засіб та подібні.

Два або більше видів за зазначеним вище пунктом супутнього лікарського засобу можуть викристовуватися в суміші у відповідному співвідношенні.

Коли сполука за представленим винаходом застосовується до кожного з вищезазначених захворювань, її також можна застосовувати в комбінації з біологічними препаратами (наприклад, антитілом, нуклеїновою кислотою або похідним нуклеїнової кислоти, аптамером, вакцинним препаратом), або можна поєднати зі способом генотерапії і подібними та застосовувати у вигляді комбінованої терапії, або її також можуть застосовувати в комбінації з 30 лікуванням у психіатричній сфері без вживання лікарських засобів.

Приклади лікарського засобу антитіла та вакцинного препарату включають вакцинний препарат проти ангіотензину II, вакцинний препарат проти СЕТР, СЕТР антитіло, антитіло проти антитіла TNF α та інших цитокінів, вакцинний препарат на основі амілоїду β , вакцина для діабету типу 1 (наприклад, DIAPEP-277 від Peptor), антитіло проти ВІЛ та вакцинний препарат проти ВІЛ, 35 а також антитіла або вакцинні препарати проти цитокінів, ферментів типу ренін-ангіотензин та їх продуктів, антитіла або вакцинні препарати проти ферментів або протеїнів, що залучені в метаболізм ліпідів крові, антитіла або вакцини, пов'язані з ферментами та протеїнами, що беруть участь у системі згортання крові або фібринолізу, антитіла або вакцинні препарати проти протеїнів, залучених у метаболізмі цукру та резистентність до інсуліну, тощо. Крім того, 40 сполука за представленим винаходом може бути використана у поєднанні з біологічними препаратами, що відносяться до факторів росту, таких як GH, IGF тощо.

Приклади способу генотерапії включають спосіб лікування, який використовує ген, що відноситься до цитокіну, ферменту типу ренін-ангіотензин та його продукту, G-протеїна, рецептора, зв'язаного з G-протеїном, та його фосфорилуючого ензиму, способу лікування з використанням ДНК пастки, такої як NF κ B пастка та подібна, спосіб лікування з використанням антисенсу, спосіб лікування з використанням гену, що відноситься до ферменту або протеїна, 45 що залучені в метаболізм ліпідів крові (наприклад, ген, що відноситься до метаболізму, екскреції та абсорбції холестерину або тригліцериду або HDL-холестерину або фосфоліпиду крові), спосіб лікування з використанням гену, що відноситься до ферменту або протеїна, що залучений в терапію ангіогенезу для периферичної судинної обструкції тощо (наприклад, фактори росту, такі як HGF, VEGF тощо), спосіб лікування з використанням гену, що відноситься до протеїна, який залучений в метаболізмі глюкози та резистентність до інсуліну, антисенс проти цитокінів, таких як TNF та інші, та подібні.

Приклади способу лікування в психіатричній сфері без застосування лікарських засобів включають модифіковану електросудомну терапію, глибоку стимуляцію мозку, повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію, психотерапію, включаючи когнітивну поведінкову терапію тощо.

Сполука за представленим винаходом також може застосовуватися в комбінації з різними способами регенерації органів, такими як регенерація серця, регенерація нирок, регенерація 60 підшлункової залози, реваскуляризація тощо, клітинною трансплантаційною терапією з

використанням клітин кісткового мозку (моонуклеарна клітина, отримана з кісткового мозку, мієлогенна стовбурова клітина), або штучним органом, що використовує тканинну інженерію (наприклад, штучну кровоносну судину, кардіоміоцитний лист).

Приклади

Представлений винахід пояснюється детально далі, посилаючись на Приклади, Експериментальні Приклади та Приклади композицій. Проте, приклади не обмежують представлений винахід, та приклади можуть бути модифікованими в межах обсягу представленого винаходу.

"Кімнатна температура" в наступних прикладах загалом становить від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення для змішаного розчинника, якщо не зазначено інше, представляє собою співвідношення змішування об'єму, та % означає мас. %, якщо не зазначено інше.

Елюювання в колоночній хроматографії в прикладах виконували під контролем з використанням ТШХ (тонкошарова хроматографія), якщо не зазначено інше. Для контролю з використанням ТШХ як ТШХ пластини використовували 60 F₂₅₄, виготовлений компанією Merck, як елюент використовували розчинник, який використовувався як елююючий розчинник в колоночній хроматографії, а для виявлення використовували УФ-детектор. У колоночній хроматографії на силікагелі, позначення NH означає використання амінопропілсиланового силікагелю, а позначення Діол означає використання 3-(2,3-дигідроксипропоксипропілсиланового силікагелю. У препаративній ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) позначення C18 означає використання октадецил-зв'язаного силікагелю. Співвідношення елююючих розчинників, якщо не зазначено інше, представляє собою співвідношення змішування за об'ємом.

Для аналізу ¹H ЯМР використовували програмне забезпечення ACD/SpecManager (торгівельна марка) та інше. Піки гідроксильної групи, аміно групи та подібних, які мають дуже слабкі піки протонів, іноді не описуються.

МС (маспектр) вимірювали з використанням РХ/МС. Як спосіб іонізації використовували спосіб ESI (електроспрей іонізація), або спосіб APCI (хімічна іонізація при атомасферному тиску). Дані вказані як фактичні дані вимірювання (знайдені). Хоча зазвичай спостерігається молекулярний пік іонів, іноді спостерігається фрагментний іон. У випадку солі зазвичай спостерігається пік молекулярного іону або іонний фрагмент вільної форми.

Одиниця концентрації зразка (с) для оптичного обертання ([α]_D) становить г/100 мл.

Значення елементного аналізу (Анал.) описується як розраховане значення (Розрах.) та фактичне значення вимірювання (Знайдено).

Час утримання в Прикладах вимірювали за способом рідинної хроматографії. Умови вимірювання є наступними, якщо не зазначено інше.

колонок: YMC PackPro C18 2,0 мм в.д. x 75 мм (3 мкм)

рухома фаза: розчин, приготовлений шляхом додавання 0,04 М буферного розчину Бріттона-Робінзона (pH 6,5) до метанолу (5:2), та гарного перемішування їх, та регулювання pH до 7,4 з використанням 0,2 М розчину гідроксиду натрію.

Піки порошкової рентгенівської дифракції в Прикладах означають піки, виміряні при кімнатній температурі з використанням установки Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan), використовуючи випромінювання Cu Kα, як джерело випромінювання. Умови вимірювання були наступними.

Електрична напруга/Електричний струм: 40 кВ/50 мА

Швидкість сканування: 6 градусів/хв.

Діапазон сканування 2 Тета: 2-35 градусів

Ступінь кристалічності порошкової рентгенівської дифракції в Прикладах був розрахований за методом Германа.

В наступних Прикладах використовуються наступні скорочення.

mp: температура плавлення

МС: мас-спектр

М: молярна концентрація

н.: нормальність

CDCl₃: дейтерохлороформ

DMSO-d₆: дейтеродиметилсульфоксид

¹H ЯМР: протонний ядерно-магнітний резонанс

РХ/МС: рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

ESI: електроспрей іонізація

APCI: хімічна іонізація при атмосферному тиску

HATU: (диметиламіно)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метанімінію
гексафторфосфат

PPh_3 : трифенілфосфін

ТФО: трифтороцтова кислота

5 DMAP: N,N-диметил-4-амінопіридин

CPME: циклопентилметиловий простий ефір

WSC: N-(3-(диметиламіно)пропіл)-N'-етилкарбодіімід

IPE: 2-ізопропоксипропан

DIPEA: N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін

10 ДМФ: N,N-диметилформамід

HOBT: 1H-бензотриазол-1-ол

ТГФ: тетрагідрофуран

DME: 1,2-диметоксіетан

MeOH: метанол

15 WSC·HCl: N-(3-(диметиламіно)пропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (1:1)

EtOH: етанол

Boc_2O : ді-трет-бутилдикарбонат

TEA: триетиламін

Et_2O : етоксіетан

20 EtOAc: етилацетат

CH_3CN : ацетонітрил

TMSCl: триметилсилілхлорид

XPhos Pd G3: метансульфонато(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-
біфеніл)(2'-аміно-1,1'-біфеніл-2-іл)паладію(II)

25 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорид

Приклад 1

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-
карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) 3-хлор-2-фторфенілаланіну гідрохлорид

30 До суміші з 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензолу (55,0 г), діетил ацетамідомалонат (56,1 г)
та EtOH (400 мл) додавали 20 % етанольний розчин натрію етоксиду (88 г) при 0 °C. Суміш
кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. 30 хв., та охолоджували до кімнатної
температури. Домішки видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску,
та суміш із залишку та 6 М гідрохлоридної кислоти (500 мл) кип'ятили зі зворотним
35 холодильником протягом 15 год. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску, та
отриманий залишок промивали сумішшю ізопропанол/діізопропіловий простий ефір, отримуючи
названу сполуку (67,1 г).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217,8.

В) N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-хлор-2-фторфенілаланін

40 До суміші з 3-хлор-2-фторфенілаланіну гідрохлориду (67,1 г), 1 М водного розчину натрію
гідроксиду (528 мл) та DME (480 мл) додавали Boc_2O (63,4 г) при кімнатній температурі. Суміш
перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. 30 хв., та виливали в крижану воду.
Суміш підлужнювали 1 М водним розчином натрію гідроксиду, та водний шар промивали
діетиловим ефіром. Водний шар підкислювали 1 М гідрохлоридною кислотою, та екстрагували
45 EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином,
сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Отриману
тверду речовину промивали сумішшю діізопропіловий простий ефір/гексан, отримуючи названу
сполуку (63,8 г).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 316,0.

50 С) трет-бутил{3-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}карбамат

До суміші з N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-хлор-2-фторфенілаланіну (63,8 г), N-
метоксиметанаміну гідрохлориду (21,5 г), HOBT (29,8 г), TEA (44,7 г) та ДМФ (425 мл) додавали
WSC·HCl (46,2 г) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., та
до реакційної суміші додавали водний розчин натрію гідрокарбонату, та екстрагували
55 EtOAc/ТГФ. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим
розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску.
Отриману тверду речовину промивали сумішшю діізопропіловий простий ефір/гексан,
отримуючи названу сполуку (70,0 г).

МС, знайдено: 260,9.

D) трет-бутил{3-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}(4-метоксибензил)карбамат

До суміші з трет-бутил{3-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}карбамату (70,0 г) та ДМФ (390 мл) додавали 60 % натрію гідрид (10,1 г) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв., та потім при кімнатній температурі протягом 10 хв., та до реакційної суміші додавали 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (60,7 г) та тетрабутиламонію йодид (7,16 г) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. 30 хв., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (90,7 г).

МС: [M+H]⁺ 481,1.

E) трет-бутил[1-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамат

До суміші з трет-бутил{3-(3-хлор-2-фторфеніл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}(4-метоксибензил)карбамату (90,7 г) та Et₂O (500 мл) додавали літію алюмогідрид (9,30 г) невеликими порціями при -78 °С. Суміш перемішували при -15 °С протягом 1 год. 30 хв., та до реакційної суміші по краплям додавали послідовно EtOAc та 10 % водний розчин калію гідросульфату при -78 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., та до суміші додавали воду. Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням через целіт, та фільтрат екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (74,7 г).

МС: [M-H]⁻ 420,0.

F) етил 4-{(трет-бутоксикарбоніл)[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-5-(3-хлор-2-фторфеніл)-2,4,5-тридезоксид-2,2-дифторпентонат

До суміші з цинку (37,0 г) та ТГФ (500 мл) додавали TMSCl (3,85 г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., та етилбром(дифтор)ацетат (71,9 г) додавали по краплям до суміші з інтенсивним перемішуванням при кімнатній температурі при цьому підтримуючи температуру всередині приблизно 50 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., та до суміші по краплям додавали суміш з трет-бутил[1-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамату (74,7 г) та ТГФ (100 мл), при цьому підтримуючи температуру всередині приблизно 40 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та додавали до 5 % водного розчин калію гідросульфату при охолодженні кригою, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (61,6 г).

МС, знайдено: 490,0.

G) 5-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідин-2-он

До суміші з етил 4-{(трет-бутоксикарбоніл)[(4-метоксифеніл)метил]аміно}-5-(3-хлор-2-фторфеніл)-2,4,5-тридезоксид-2,2-дифторпентонату (61,6 г) та EtOH (160 мл) додавали 4 М гідрохлоридний CPME розчин (282 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та реакційний розчин концентрували. До отриманого залишку додавали EtOH (360 мл) та DIPEA (43,8 г). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 год. 30 хв., та реакційну суміш виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та отриману тверду речовину промивали сумішшю діізопропіловий простий ефір/гексан, отримуючи названу сполуку (36,1 г).

МС: [M+H]⁺ 399,9.

H) 5-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-2-он

До суміші з 5-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідин-2-ону (36,1 г), CH₃CN (315 мл) та води (105 мл) додавали амонію гексанітратоцерат(IV) (99 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним

магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (NH, метанол/EtOAc), отримуючи названу сполуку (22,7 г).

МС: [M-H]⁻ 278,0.

- 5 I) трет-бутил2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат
До суміші з 5-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-2-ону (22,7 г) та ТГФ (350 мл) додавали по краплям 1 М розчин в ТГФ комплексу боран-ТГФ (284 мл) при кімнатній температурі. Суміш повільно нагрівали до 60 °С, та перемішували протягом 4 год. По краплям додавали воду до суміші при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі
10 протягом 10 хв., та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали 1 М гідрохлоридну кислоту (500 мл), та суміш інтенсивно перемішували при 60 °С протягом 1 год. 30 хв. Суміш повільно додавали до 1 М водного розчину натрію гідроксиду при охолодженні кригою, підлужнювали калію карбонатом, насиченим сіллю, та екстрагували EtOAc/ТГФ. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. До суміші з отриманого залишку, натрію гідрокарбонату (6,83 г) та ТГФ (190 мл)/вода (210 мл) додавали розчин Вос₂O (19,5 г) в ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі. Суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., виливали у воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (22,2 г).

МС, знайдено: 265,9.

- J) рас-трет-бутил(2S,3S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-
25 [(трифторметансульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилат
До суміші з трет-бутил2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (22,1 г), піридину (96 г) та Et₂O (355 мл) додавали по краплям трифторметансульфонової ангідрид (51,2 г) в атмосфері аргону при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. 30 хв., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc/гексан. Органічний шар відокремлювали, промивали 10 % водним розчином лимонної кислоти, водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (22,4 г).

- 35 МС, знайдено: 397,9.

- K) рас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат
До суміші з рас-трет-бутил(2S,3S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-
40 [(трифторметансульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилату (22,4 г) та CH₃CN (265 мл) додавали тетра-н-бутиламонію азид (38,3 г) при кімнатній температурі. Суміш повільно нагрівали до 80 °С, перемішували протягом 1 год., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (16,2 г).

МС, знайдено: 290,9.

- L) рас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат
До суміші з рас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-
50 дифторпіролідін-1-карбоксилату (16,2 г) та ТГФ (200 мл)/води (5 мл) додавали PPh₃ (13,1 г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 55 °С протягом 18 год., додавали до водного розчину натрію гідрокарбонату при охолодженні кригою, та екстрагували EtOAc/ТГФ. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску.
55 Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку та побічний продукт, відповідно. До суміші з отриманого побічного продукту та ТГФ (100 мл)/вода (10 мл) додавали 40 % водний розчин метанаміну (3,22 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 70 °С протягом 15 год., виливали у воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при
60

зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (14,6 г), об'єднували з названою сполукою, отриманою вище.

МС, знайдено: 308,9.

5 М) трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

гас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат (14,6 г) розділяли з використанням ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK IA, 50 мм в.д. ×500 мм, 20 мкм, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін =800/200/1), отримуючи названу сполуку (6,84 г) з меншим часом утримання (колонка: CHIRALPAK IA, 4,6 мм в.д. ×250 мм, 5 мкм, рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін =800/200/1).

МС, знайдено: 309,1.

15 N) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат (1,04 г), TEA (0,577 г), DMAP (0,174 г) та ТГФ (30 мл) додавали етансульфонілхлорид (0,550 г) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., до суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (1,25 г).

МС: [M-H]⁻ 455,1.

25 O) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (24,9 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (15,3 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,163 мл) та DME (0,6 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан). Суміш з отриманого залишку (27 мг) та 4 М гідрохлоридного CPME розчину (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (17 мг).

МС: [M+H]⁺ 417,1.

35 P) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (250 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (67,6 мг) та ДМФ (2 мл) додавали HATU (315 мг) та DIPEA (357 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали насичений водний розчин амонію хлориду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), та отриману тверду речовину кристалізували з EtOAc/гексану, отримуючи названу сполуку (66 мг) з меншим часом утримання.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,27-1,47 (3H, м), 2,68-5,20 (14H, м), 7,03-7,13 (1H, м), 7,16-7,45 (6H, м).

Приклад 2

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

50 А) трет-бутил(2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамід)піролідін-1-карбоксилат

Метансульфоновий ангідрид (143 мг) додавали до суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (200 мг), TEA (0,229 мл) та ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (244 мг).

МС: [M-H]⁻ 441,1.

В) трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамід)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамідо)піролідін-1-карбоксилату (4,52 г), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (3,22 г), XPhos Pd G3 (0,432 г) та 1 М водного розчину калію фосфату (30,6 мл) в DME (100 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 год. в атмосфері азоту. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан, потім NH силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (5,30 г).

МС: [M-H]⁻ 519,1.

С) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)метансульфонаміду гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-3-(метилсульфонамідо)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (73 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (1 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc, та осад збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (50,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 421,0.

D) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)метансульфонамід

До суміші з N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)метансульфонаміду гідрохлориду (4,3 г) та DIPEA (8,14 мл) в ТГФ (60 мл) додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (1,64 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. До суміші додавали воду (20 мл) та 4 М розчин літію гідроксиду (23,5 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли насиченим сольовим розчином та екстрагували EtOAc. Екстракт сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (4,40 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,31-1,47 (6H, м), 2,25-2,60 (1H, м), 2,88-3,02 (4H, м), 3,10 (1H, дд, J=14,2, 7,5 Гц), 4,01-4,49 (3H, м), 4,92-5,17 (2H, м), 6,75-6,87 (1H, м), 7,01-7,11 (2H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,26-7,32 (1H, м), 7,36-7,46 (1H, м).

Приклад 3

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід

A) трет-бутил(2S,3R)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (3,70 г), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (2,56 г) та 1 М водного розчину калію фосфату (24,3 мл) в DME (50 мл) додавали XPhos Pd G3 (0,343 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 90 °С в атмосфері азоту протягом 15 год. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (3,30 г).

МС: [M-H]⁻ 533,2.

B) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонаміду гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (3,30 г) та 4 М розчину HCl/CPME (30 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Фільтруванням отримували названу сполуку (2,86 г).

МС: [M+H]⁺ 435,1.

С) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід

До суміші з N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонаміду гідрохлориду (200 мг) та DIPEA (0,367 мл) в ТГФ (3 мл) додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (0,074 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. До суміші додавали воду (1 мл) та 4 М розчин літію гідроксиду (1,06 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли насиченим сольовим розчином та екстрагували EtOAc. Екстракт сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан) та перекристалізовували з EtOAc/гексану, отримуючи названу сполуку (154 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32-1,40 (9H, м), 2,27-2,54 (1H, м), 2,88-3,16 (4H, м), 4,02-4,49 (3H, м), 4,86-5,20 (2H, м), 6,78-6,86 (1H, м), 7,02-7,10 (2H, м), 7,16-7,22 (1H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,35-7,43 (1H, м).

Приклад 4

5 N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід

А) 2-аміно-3-(3-бром-2-фторфеніл)пропанової кислоти гідрохлорид

Натрію етоксид (121 г) додавали до розчину 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензолу (91 г) та діетил 2-ацетамідомалонату (77 г) в EtOH (566 мл) при кімнатній температурі. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2 год., реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та нерозчинну речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли 8 М гідрохлоридною кислотою (849 мл), та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи кристали, які збирали фільтруванням, та промивали сумішшю 2-пропанол/ІРЕ, отримуючи названу сполуку (100 г).

МС: [M+H]⁺ 261,9.

В) 3-(3-бром-2-фторфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанова кислота

Вос₂O (92 мл) додавали до розчину 2-аміно-3-(3-бром-2-фторфеніл)пропанової кислоти гідрохлориду (100 г) та 0,75 М розчин натрію гідроксиду (893 мл) в DME (918 мл) при 0 °С. Після того, як інтенсивно перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., реакційну суміш виливали в крижану воду, підлужнювали 1 М водним розчином NaOH та промивали Et₂O. Водний шар підкислювали до pH 3 1 М гідрохлоридною кислотою та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (105 г).

МС, знайдено: 261,8.

С) трет-бутил(3-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамат

До суміші з 3-(3-бром-2-фторфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанової кислоти (250 г) в 1,4-діоксані (1,2 л) додавали фенілборонову кислоту (101 г) та Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (28,2 г) при 15 °С в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 15 хв., до нього додавали розчин K₂CO₃ (191 г) в H₂O (600 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш виливали у воду та pH регулювали до 2, використовуючи 2 М гідрохлоридну кислоту та потім екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. До перемішаного розчину отриманого залишку (250 г) та N, О-диметилгідроксиламіну (71,3 г) в ДМФ (2 л) додавали HATU (250 г) та потім до нього додавали DIPEA (331 г) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 15 °С в атмосфері азоту протягом 16 год. Реакційну суміш виливали у воду, та органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок збирали фільтруванням та промивали сумішшю петролейний ефір/EtOAc, отримуючи названу сполуку (180 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,38 (9H, с), 3,00-3,18 (2H, м), 3,20 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,91-5,09 (1H, м), 5,17-5,30 (1H, м), 7,09-7,19 (2H, м), 7,28-7,48 (4H, м), 7,50-7,57 (2H, м).

45 D) етил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-гідроксипентаноат

До перемішаного розчину трет-бутил(3-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамату (40,0 г) в ТГФ (1,2 л) порціями додавали літію алюмогідрид (4,53 г) при -78 °С, та реакційну суміш перемішували при -10 °С в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш виливали в охолоджений водний насичений розчин амонію хлориду, та суміш фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc, та фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали 1 М гідрохлоридною кислотою, насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи трет-бутил(1-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-оксопропан-2-іл)карбамат (40,0 г). До суміші з активованого цинку (56,8 г) в ТГФ (300 мл) додавали TMSCl (4,43 г) при 20 °С, та отриману в результаті суміш перемішували при 20 °С протягом 15 хв. в атмосфері азоту. Потім до зазначеної вище суміші по краплям додавали розчин етил 2-бром-2,2-дифторацетату (82,8 г) в ТГФ (500 мл) при 40 °С, та перемішували при 40 °С протягом додаткових 1,5 год. в атмосфері азоту, отримуючи 0,51 М (2-етокси-1,1-дифтор-2-оксоетил)цинку(II) бромід/ТГФ розчин (800 мл).

До перемішаного розчину трет-бутил(1-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-оксопропан-2-іл)карбамату (27,0 г) в ТГФ (150 мл) додавали 0,51 М розчин (2-етокси-1,1-дифтор-2-оксоетил)цинк(II) бромід/ТГФ (385 мл) при 15 °С, та реакційну суміш перемішували при 15 °С в атмосфері азоту протягом 20 хв. Потім перемішували при 55 °С протягом додаткових 20 хв.

5 Реакційну суміш виливали у водний розчин амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (12,0 г).

10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30-1,54 (12H, м), 3,00-3,35 (2H, м), 3,70-4,55 (3H, м), 4,74-5,19 (1H, м), 7,08-7,25 (2H, м), 7,35-7,57 (7H, м).

Е) етил 4-аміно-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-гідроксипентаноату гідрохлорид

15 До перемішаного розчину етил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-гідроксипентаноату (39,0 г) в 1,4-діоксані (80 мл) додавали 4 М розчин HCl/1,4-діоксан (250 мл), та реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 3 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (34,0 г).

МС: [M+H]⁺ 368,1.

Ф) 3,3-дифтор-5-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-гідроксипіролідін-2-он

20 До перемішаного розчину етил 4-аміно-2,2-дифтор-5-(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-гідроксипентаноату гідрохлориду (66,0 г) в EtOH (850 мл) додавали DIPEA (66,0 г), та реакційну суміш перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (35,0 г).

МС: [M+H]⁺ 322,0.

25 Г) 4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-ол

30 До перемішаного розчину 3,3-дифтор-5-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-гідроксипіролідін-2-ону (36,0 г) в ТГФ (400 мл) додавали 1 М розчин комплексу BH₃-ТГФ/ТГФ (336 мл) при 15 °С, та реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 16 год. в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш гасили по краплям водою при 0 °С, та потім до нього додавали 1 М гідрохлоридну кислоту, та перемішували при 66 °С протягом 2 год. Реакційну суміш регулювали до pH 8 насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали водою, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (35,0 г).

МС: [M+H]⁺ 308,1.

35 Н) гас-трет-бутил(2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

40 До 4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-олу (37,0 г) додавали трет-бутоксикарбоніл-трет-бутилкарбонат (26,3 г) в ТГФ (300 мл), та суміш підлучнювали до pH 8 насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, та реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/петролейний ефір), та потім чистили з використанням препаративної ВЕРХ (колонка: C18, рухома фаза: CH₃CN/вода (яка містить 10 мМ амонію бікарбонату)), отримуючи названу сполуку (9 г).

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48 (9H, с), 2,14-2,28 (1H, м), 2,78-3,00 (1H, м), 3,24-3,40 (1H, м), 3,69-4,00 (2H, м), 4,00-4,08 (1H, м), 4,14-4,20 (1H, м), 7,13-7,24 (2H, м), 7,32-7,50 (4H, м), 7,52-7,59 (2H, м).

50 І) гас-трет-бутил(2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)піролідін-1-карбоксилат

55 До перемішаного розчину гас-трет-бутил(2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (9,00 г) в дихлорметані (150 мл) додавали піридин (8,74 г), та потім до нього по краплям додавали розчин трифторметансульфонового ангідриду (15,6 г) в дихлорметані (50 мл) при -10 °С, та реакційну суміш перемішували при -10 °С в атмосфері азоту протягом 1 год. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували дихлорметаном. Об'єднаний органічний шар промивали 5 % водним розчином лимонної кислоти та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (11,0 г).

60 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,51 (9H, с), 2,76-2,97 (1H, м), 3,34-3,52 (1H, м), 3,84-3,99 (2H, м), 4,32-4,51 (1H, м), 4,89-5,05 (1H, м), 7,10-7,25 (2H, м), 7,34-7,56 (6H, м).

Ж) гас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

До перемішуваного розчину гас-трет-бутил(2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)піролідін-1-карбоксилату (11,0 г) в N,N-диметилацетаміді (450 мл) додавали натрію азид (5,30 г), та реакційну суміш перемішували при 130 °C протягом 3 год. Суміш розбавляли водою, та рН регулювали до 9-10 водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи гас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат (9,00 г). До перемішуваного розчину гас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (1,00 г) в MeOH (30 мл) додавали 10 % Pd на вугіллі (100 мг), та суміш дегазували при зниженому тиску та барботували воднем декілька разів та потім перемішували при 25 °C в атмосфері водню (15 фунт/кв.дюйм) протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та відфільтрований корж промивали MeOH, та об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи сирий продукт як 1^{шу} партію. До перемішуваного розчину гас-трет-бутил(2S,3S)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)піролідін-1-карбоксилату (8,00 г) в MeOH (200 мл) додавали 10 % Pd на вугіллі (800 мг), та суміш дегазували при зниженому тиску, та барботували воднем декілька разів, та потім перемішували при 25 °C в атмосфері водню (15 фунт/кв.дюйм) протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту, та відфільтрований корж промивали MeOH. Об'єднаний фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок та сирий продукт з 1^{шої} партії чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/петролейний ефір), отримуючи названу сполуку (6,04 г).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,89-1,32 (9H, м), 1,86-2,01 (2H, м), 2,53-2,78 (1H, м), 2,94-3,13 (1H, м), 3,63-3,95 (3H, м), 4,11-4,36 (1H, м), 7,13-7,55 (8H, м).

К) трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

Оптичне розділення гас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (6,03 г) здійснювали з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK AD, рухома фаза: гексан/EtOH =900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (3,09 г) з меншим часом утримання (Колонка: CHIRALPAK AD-H, елюювана сумішшю гексан/EtOH =900/100(об./об.)).

МС, знайдено: 351,1.

Л) трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-(метилсульфонамід)піролідін-1-карбоксилат

Метансульфоновий ангідрид (292 мг) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (355 мг) та TEA (0,365 мл) в ТГФ (8 мл) при кімнатній температурі. Через 0,5 год., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (427 мг).

МС, знайдено: 385,0.

М) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)метансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-(метилсульфонамід)піролідін-1-карбоксилату (427 мг) в 4 М розчині HCl/CPME (12 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (340 мг).

МС: [M+H]⁺ 385,0.

Н) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)метансульфонамід гідрохлориду (45 мг) та DIPEA (0,092 мл) в ТГФ (1,28 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суспензії по краплям додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (0,0186 мл) при 0 °C, та суміш перемішували протягом ночі при такій самій температурі. До суміші додавали воду (0,855 мл) та 4М розчин літію гідроксиду (0,267 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску.

Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (45 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,91-1,26 (6H, м), 2,62-2,72 (1H, м), 2,97-3,07 (4H, м), 4,09-4,44 (2H, м), 4,59-4,81 (1H, м), 4,82-5,02 (1H, м), 5,27 (1H, с), 7,07-7,17 (1H, м), 7,25-7,34 (2H, м), 7,34-7,41 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,49-7,56 (2H, м), 8,09-8,19 (1H, м).

Приклад 5

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

А) трет-бутил(2S,3R)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилат

Етансульфонілхлорид (0,233 мл) додавали до розчину трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилату (500 мг), TEA (0,514 мл) та DMAP (75 мг) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 2 год. перемішували при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишкову олію чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (441 мг).

МС, знайдено: 399,1.

В) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонаміду гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилату (441 мг) та 4 М HCl/CPME (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (360 мг).

МС: [M+H]⁺ 399,1.

С) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонаміду гідрохлориду (60 мг) та DIPEA (0,119 мл) в ТГФ (1,66 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суспензії по краплям додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (0,024 мл) при 0 °С, та суміш перемішували протягом ночі при такій самій температурі. До суміші додавали воду (1,10 мл) та 4 М розчин літію гідроксиду (0,345 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (42,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95-1,36 (9H, м), 2,60-2,73 (1H, м), 2,99-3,15 (3H, м), 4,09-4,51 (2H, м), 4,58-4,98 (2H, м), 5,26 (1H, с), 7,07-7,18 (1H, м), 7,24-7,33 (2H, м), 7,34-7,42 (1H, м), 7,42-7,56 (4H, м), 8,13 (1H, ш с).

Приклад 7

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід

А) трет-бутил(3-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамат

WSC (63,7 мл) додавали до суміші з 3-(3-бром-2-фторфеніл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанової кислоти (105 г), N, О-диметилгідроксиамін гідрохлорид (31,1 г), HOBT (43,1 г), TEA (48,5 мл) та ДМФ (580 мл) при 0 °С. Після того, як протягом 15 год. перемішували при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали в напів-насичений водний розчин натрію гідрокарбонату та перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв., отримуючи кристали, які збирали фільтруванням та промивали послідовно водою, 2-пропанолом та IPE. Суміш з отриманої твердої речовини, (3-фторфеніл)боронової кислоти (48,7 г), XPhos Pd G3 (2,45 г), 2 М водного розчину калію фосфату (435 мл) та ТГФ (537 мл) перемішували при 70 °С протягом 1 год. в атмосфері аргону. Реакційну суміш виливали в напів-насичений водний розчин натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, пропускали через NH силікагелевий шар (елюйований EtOAc) та концентрували при зниженому тиску, отримуючи кристали, які збирали фільтруванням та промивали IPE, отримуючи названу сполуку (92,8 г).

МС, знайдено: 321,0.

В) трет-бутил{3-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}[(4-метоксифеніл)метил]карбамат

До перемішуваної суспензії трет-бутил(3-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамату (77,0 г) в ДМФ (366 мл) додавали NaN (60 % в олії) (9,52 г) при 0 °С. Після того, як протягом 10 хв. перемішували при кімнатній температурі, до нього додавали альфа-хлор-4-метокситолуол (49,7 мл) та тетрабутиламонію йодид (6,76 г) при 0 °С. Через 1,5 год. при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали в перемішвану суміш з EtOAc та 5 % водного розчину KHSO₄ при 0 °С, та органічний шар відокремлювали. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (83 г).

МС, знайдено: 441,2.

С) трет-бутил[1-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамат

Літію алюмогідрид (0,983 г) додавали до перемішovanого розчину трет-бутил{3-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-1-[метокси(метил)аміно]-1-оксопропан-2-іл}[(4-метоксифеніл)метил]карбамату (10 г) в Et₂O (83 мл) при -78 °С. Суміш нагрівали аж до 0 °С. Через 0,5 год., реакційну суміш гасили EtOAc (3,61 мл), підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 10 °С, та до суміші додавали розчин калію бісульфату (6,30 г) у воді (83 мл). Суміш екстрагували Et₂O. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та суміш з насиченого сольового розчину та водного розчину натрію гідрокарбонату, та пропускали через силікагелевий шар (елююваний сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (8,43 г).

МС, знайдено: 426,0.

Д) етил 4-((трет-бутоксикарбоніл)[(4-метоксифеніл)метил]аміно)-2,4,5-тридезоксис-5-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2,2-дифторпентонат

Хлортриметилсилан (0,305 мл) додавали до перемішуваної суспензії цинку (2,75 г) в ТГФ (24 мл) при кімнатній температурі. Через 10 хв., до суміші додавали етил 2-бром-2,2-дифторацетат (3,08 мл) на водяній охолоджуючій бані, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 40 °С. Через 10 хв., до суміші додавали розчин трет-бутил[1-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамату (5,78 г) в ТГФ (6 мл) при кімнатній температурі. Через 1,5 год., реакційну суміш виливали в перемішвану суміш з 10 % водного розчину KHSO₄ (60 мл) та EtOAc (120 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (6,71 г).

МС, знайдено: 550,1

Е) 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідін-2-он

4 М HCl/CPME (30,1 мл) додавали до розчину етил 4-((трет-бутоксикарбоніл)[(4-метоксифеніл)метил]аміно)-2,4,5-тридезоксис-5-(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2,2-дифторпентонату (7,28 г) в EtOH (3,8 мл) при кімнатній температурі. Після того, як перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишкову олію розчиняли в EtOH (38 мл), та до нього додавали DIPEA (6,28 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 0,5 год. перемішували при 80 °С, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок виливали у воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (5,00 г).

МС: [M+H]⁺ 460,2.

Ф) 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-2-он

Церієвий амонію нітрат (14,0 г) у воді (15,9 мл) додавали до розчину 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідін-2-ону (5,85 г) в CH₃CN (47,7 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та розбавляли EtOAc. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням, та фільтрат екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з

використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (3,80 г).

МС: [M-H]⁻ 338,2.

5 Г) трет-бутил2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

0,9 М Комплекс боран-ТГФ (37,3 мл) додавали по краплям до розчину 5-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідін-2-ону (3,80 г) в ТГФ (37,3 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 3 год. перемішували при 60 °С, реакційну суміш гасили шляхом додавання по краплям води при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOH (25 мл) та 1 М гідрохлоридною кислотою (125 мл), та суміш перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш виливали обережно у крижаний насичений водний розчин натрію гідрокарбонату (250 мл) та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок змішували з натрію гідрокарбонатом (0,941 г), ТГФ (28,0 мл) та водою (28,0 мл), та до суміші додавали Bos_2O (2,83 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш виливали у воду при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишкову олію чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (4,00 г).

МС, знайдено: 326,2.

Н) гас-трет-бутил(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилат

25 Трифторметансульфоновий ангідрид (3,16 мл) додавали до розчину трет-бутил2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (4,0 г) та піридину (3,80 мл) в Et_2O (47,0 мл) при 0 °С. Після того, як протягом 20 год. перемішували при кімнатній температурі, суміш гасили водою при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Органічний шар чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (3,22 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50 (9H, c), 2,74-2,99 (1H, м), 3,33-3,51 (1H, м), 3,72-4,02 (2H, м), 4,33-4,49 (1H, м), 4,86-5,02 (1H, м), 7,03-7,13 (1H, м), 7,17-7,32 (4H, м), 7,33-7,47 (2H, м).

35 І) гас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Тетра-н-бутиламонію азид (24,9 г) додавали до розчину гас-трет-бутил(2S,3S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідін-1-карбоксилату (24,4 г) в CH_3CN (292 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 1 год. перемішували при 80 °С, реакційну суміш виливали у крижану воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишкову олію чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (19,5 г).

45 МС, знайдено: 351,0.

Ж) гас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

50 Розчин гас-трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (19,5 г) в MeOH (433 мл) гідрогенізували в присутності 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вугіллі (50 %волог.) (1,95 г) при кімнатній температурі при звичайному тиску протягом 1 год. Після видалення каталізатора фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишкову олію чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (16,5 г).

МС, знайдено: 369,0.

55 К) трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Оптичне розділення гас-трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (16,5 г) здійснювали з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK AD, рухома фаза: гексан/EtOH/дітиламін=900/100/1(об./об./об.)),

отримуючи названу сполуку (7,32 г) з меншим часом утримання (Колонка: CHIRALPAK AD-H, рухома фаза: гексан/EtOH/діетиламін=900/100/1(об./об./об.)).

МС, знайдено: 369,1.

L) трет-бутил(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилат

Метансульфоновий ангідрид (185 мг) додавали до перемішуваної суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (300 мг) та TEA (0,296 мл) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш безпосередньо чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (309 мг).

МС: [M-H]⁻ 501,1.

M) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (309 мг) та 4 М HCl/EtOAc (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розбавляли EtOAc. Отриману в результаті тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (230 мг).

МС: [M-H]⁻ 401,0.

N) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (40 мг) та DIPEA (0,079 мл) в ТГФ (1,09 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суспензії по краплям додавали альфа-ацетокси-ізобутирилхлорид (0,159 мл) при 0 °C, та суміш перемішували протягом ночі при такій самій температурі. До суміші додавали воду (0,729 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (0,228 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (41 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,95-1,34 (6H, м), 2,61-2,75 (1H, м), 2,96-3,10 (4H, м), 4,10-4,47 (2H, м), 4,60-4,81 (1H, м), 4,84-5,01 (1H, м), 5,28 (1H, с), 7,08-7,18 (1H, м), 7,20-7,28 (1H, м), 7,31-7,41 (4H, м), 7,47-7,56 (1H, м), 8,14 (1H, ш с).

Приклад 8

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (57 мг) та DIPEA (81 мг) в ТГФ (2 мл) додавали 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-ілацетат (31,1 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали воду (1 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (0,314 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після азеотропного випаровування толуолом, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (17,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,87-1,43 (9H, м), 2,60-2,77 (1H, м), 2,97-3,17 (3H, м), 4,07-5,01 (3H, м), 5,27 (1H, с), 7,03-7,62 (8H, м), 8,14 (1H, ш с).

Приклад 13

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (29 мг), DIPEA (42,7 мг) та 1-гідроксициклобутан-1-карбонової кислоти (9,21 мг) в ТГФ (4 мл) додавали HATU (37,7 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (29,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,02-1,17 (1H, м), 1,44-1,66 (1H, м), 1,79-2,04 (2H, м), 2,16-2,42 (2H, м), 2,65-2,84 (1H, м), 2,95-3,10 (4H, м), 3,91-4,11 (1H, м), 4,25-4,53 (2H, м), 4,82-4,96 (1H, м), 5,95 (1H, с), 7,09-7,42 (6H, м), 7,45-7,59 (1H, м), 8,19 (1H, ш с).

Приклад 21

5 N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід

А) трет-бутил(S)-(3-(3-хлорфеніл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамат

До суміші з (S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3-хлорфеніл)пропанової кислоти (25,3 г), DIPEA (27,3 г) та HATU (35,3 г) в ТГФ (250 мл) додавали N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (12,4 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год. Суміш розбавляли EtOAc (250 мл). Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату (200 мл) при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (28,5 г).

МС, знайдено: 243,0.

В) трет-бутил(S)-(3-(3-хлорфеніл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)(4-метоксибензил)карбамат

20 До суміші з трет-бутил(S)-(3-(3-хлорфеніл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)карбамату (13,7 г) в ДМФ (80 мл) додавали натрію гідрид (2,08 г) при 0 °С. Після того, як протягом 10 хв. перемішували при кімнатній температурі, до нього додавали 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (12,5 г) та тетрабутиламонію йодид (1,48 г) при 0 °С. Після того, як протягом 1,5 год. перемішували при кімнатній температурі, реакційну суміш виливали в перемішувану суміш з EtOAc (200 мл) та 5 % водного розчину KHSO₄ (100 мл) при 0 °С, та органічний шар відокремлювали. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (18,3 г).

30 МС: [M+H]⁺ 463,1.

С) трет-бутил[(2S)-1-(3-хлорфеніл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамат

Літію алюмо(III) гідрид (2,10 г) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил(S)-(3-(3-хлорфеніл)-1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопропан-2-іл)(4-метоксибензил)карбамату (18,3 г) в Et₂O (150 мл) при -78 °С. Суміш нагрівали аж до 0 °С. Через 0,5 год., реакційну суміш гасили EtOAc (6,97 г) та розчином калію гідросульфату (13,5 г) у воді (150 мл). та потім додавали EtOAc та воду. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та сумішшю з насиченого сольового розчину та водного розчину натрію гідрокарбонату, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (12,8 г).

40 МС: [M-H]⁻ 402,1.

Д) етил (4S)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(4-метоксибензил)аміно)-5-(3-хлорфеніл)-2,2-дифтор-3-гідроксипентаноат

45 До перемішуваної суміші з цинку (0,456 г) в ТГФ (6 мл) додавали хлортриметилсилан (0,051 г) при кімнатній температурі. Через 5 хв., етил 2-бром-2,2-дифторацетат (0,945 г) додавали до суміші на водяній охолоджуючій бані. Через 10 хв., до суміші додавали розчин трет-бутил[(2S)-1-(3-хлорфеніл)-3-оксопропан-2-іл][(4-метоксифеніл)метил]карбамату (0,94 г) в ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш виливали в перемішувану суміш з 10 % водного розчину лимонної кислоти та EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (1,11 г).

МС, знайдено: 472,1.

55 Е) етил (4S)-5-(3-хлорфеніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-4-((4-метоксибензил)аміно)пентаноату гідрохлорид

60 До суміші з етил (4S)-4-((трет-бутоксикарбоніл)(4-метоксибензил)аміно)-5-(3-хлорфеніл)-2,2-дифтор-3-гідроксипентаноату (1,11 г) в EtOH (3 мл) додавали 4 М розчин HCl/CPME (5,26 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Випаровування давало названу сполуку (0,976 г).

МС: $[M+H]^+$ 428,0.

F) (5S)-5-[(3-хлорфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідин-2-он

До суміші з етил (4S)-5-(3-хлорфеніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-4-((4-метоксибензил)аміно)пентаноату гідрохлориду (0,976 г) в EtOH (5 мл) додавали DIPEA (2,72 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Після випаровування розчинника, залишок виливали у воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (0,770 г).

МС: $[M-H]^-$ 380,1.

G) (5S)-5-[(3-хлорфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-2-он

До суміші з (5S)-5-[(3-хлорфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідрокси-1-[(4-метоксифеніл)метил]піролідин-2-ону (0,77 г) в CH_3CN (7 мл) та води (2,33 мл) додавали амонію церію(IV) нітрат (2,21 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію карбонат та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (0,460 г).

МС: $[M-H]^-$ 260,0.

H) (2S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-ол

До суміші з (5S)-5-[(3-хлорфеніл)метил]-3,3-дифтор-4-гідроксипіролідин-2-ону (3,45 г) в ТГФ (40 мл) додавали 0,9 М розчин комплексу боран-ТГФ/ТГФ (44,0 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш гасили водою при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOH (10 мл) та 1 М гідрохлоридною кислотою (50 мл), та суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. Натрію гідрокарбонат обережно додавали до реакційної суміші на крижаній бані, регулюючи pH розчину до 8. Випаровування давало названу сполуку (3,27 г).

МС, знайдено: 247,9.

I) трет-бутил(2S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилат

До сирі суміші з (2S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-олу (2,27 г) та ТЕА (1,86 г) в ТГФ (30 мл) додавали Woc_2O (3,00 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 год. Після випаровування, суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (2,84 г).

МС, знайдено: 247,9.

J) трет-бутил(2S,3S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідин-1-карбоксилат

Трифторметансульфоновий ангідрид (406 мкл) додавали до розчину трет-бутил(2S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (420 мг) та піридину (488 мкл) в Et_2O (6,04 мл) при 0 °C. Після того, як протягом 2 год. перемішували при кімнатній температурі та потім протягом 2 год. при 40 °C, суміш гасили водою при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Органічний шар чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (410 мг).

МС, знайдено: 379,9.

K) трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3S)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідин-1-карбоксилату (2,43 г) в CH_3CN (20 мл) додавали тетрабутиламонію азид (2,16 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Суміш гасили водою при 0 °C та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням

колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (1,85 г).

МС, знайдено: 272,9.

L) трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-азидо-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (1,57 г) в ТГФ (20 мл) додавали PPh₃ (1,33 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 50 °С протягом 15 год. Після випаровування, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан). Залишок додатково чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALPAK IA, рухома фаза: гексан/EtOH/діетиламін =650/350/1(об./об./об.)), отримуючи названу сполуку (1,13 г) з меншим часом утримання (Колонка: CHIRALPAK IA, рухома фаза: гексан/EtOH/діетиламін =650/350/1 (об./об./об.)).

МС, знайдено: 291,1.

M) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилат

Метансульфоновий ангідрид (166 мг) додавали до перемішаного розчину трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (165 мг) та ТЕА (0,199 мл) в ТГФ (3 мл) при кімнатній температурі. Через 0,5 год., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (186 мг).

МС: [M-H]⁻ 423,1.

N) трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (186 мг), (3-фторфеніл)боронової кислота (92 мг), XPhos Pd G3 (37,1 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (1,31 мл) в DME (1,46 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (205 мг).

МС: [M-H]⁻ 483,2.

O) N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (205 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (175 мг).

МС: [M+H]⁺ 385,0.

P) N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід

НАТУ (43,4 мг) додавали до розчину N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід гідрохлориду (40 мг), біцикло[1,1,1]пентан-1-карбонової кислоти (12,8 мг) та ТЕА (0,066 мл) в ДМФ (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 30 хв. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (32,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,21-1,76 (3H, м), 1,98-3,18 (9H, м), 3,70-5,01 (5H, м), 6,97-7,53 (8H, м).

Приклад 25

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід (35 мг), м-толілборонової кислоти (16,6 мг), XPhos Pd G3 (6,91 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (245 мкл) в ТГФ (408 мкл) перемішували при 90 °С протягом 1 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (33,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,97-1,23 (6H, м), 2,36 (3H, с), 2,61-2,71 (1H, м), 2,99 (3H, с), 3,00-3,08 (1H, м), 4,08-4,45 (2H, м), 4,58-5,02 (2H, м), 5,28 (1H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,17-7,22 (1H, м), 7,24-7,39 (5H, м), 8,05-8,23 (1H, м).

Приклад 26

5 N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]метансульфонамід

НАТУ (43,4 мг) додавали до розчину N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (40 мг), (R)-тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (13,2 мг) та TEA (0,066 мл) в ДМФ (0,5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 30 хв. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc потім, NH

15 силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (39,0 мг).

Приклад 35

20 N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилат

25 Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (90 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислота (50,2 мг), XPhos Pd G3 (17,9 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (635 мкл) в DME (1,06 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (104 мг).

МС, знайдено: 403,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлорид

35 Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (104 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (85 мг).

МС: [M+H]⁺ 403,0.

40 С) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

45 До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (20,0 мг) та ізомасляної кислоти (5,09 мкл) в ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (26,0 мг) та DIPEA (0,032 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (19,7 мг).

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,11-0,98 (6H, м), 1,82-1,91 (1H, м), 2,54-3,15 (5H, м), 3,81-4,25 (2H, м), 4,37-4,70 (2H, м), 7,16-7,84 (7H, м), 8,23 (1H, ш с).

Приклад 44

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

55 А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

60 Суміш з N-[(2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (200 мг) та DIPEA (456 мкл) в ТГФ (3,16 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суспензії по краплям додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (92 мкл) при 0 °С, та суміш перемішували протягом ночі при такій самій температурі. До суміші додавали воду (2,11 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (1,32 мл),

та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (184 мг).

МС: $[M+H]^+$ 429,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід (24 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (17,1 мг), XPhos Pd G3 (9,47 мг), калію ацетату (11,0 мг) та толуолу (1 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Суміш гасили водою при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Суміш отриманого залишку, цезію карбонату (58,6 мг), 1-хлор-3-йодбензолу (0,011 мл), PdCl₂(dppf) (8,78 мг) та DME (1 мл)/води (0,300 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан). Отриману тверду речовину чистили з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (7,50 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,93-1,28 (6H, м), 2,61-2,74 (1H, м), 2,93-3,12 (4H, м), 4,10-4,48 (2H, м), 4,57-4,81 (1H, м), 4,84-5,02 (1H, м), 5,29 (1H, с), 7,10-7,18 (1H, м), 7,29-7,39 (2H, м), 7,42-7,53 (3H, м), 7,57 (1H, с), 8,16 (1H, ш с).

Приклад 45

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід гідрохлориду (40,4 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (9,33 мкл) в ДМФ (3 мл) додавали HATU (53,0 мг) та DIPEA (0,065 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (12,1 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,33 (3H, м), 2,20-2,44 (1H, м), 2,60-3,15 (5H, м), 3,80-5,22 (7H, м), 7,11-7,57 (8H, м), 8,09-8,29 (1H, м).

Приклад 46

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід гідрохлориду (40,4 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (9,33 мкл) в ДМФ (3 мл) додавали HATU (53,0 мг) та DIPEA (0,065 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (13,3 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,15-1,43 (3H, м), 1,95-2,41 (1H, м), 2,61-3,22 (5H, м), 3,76-5,13 (7H, м), 7,11-7,61 (8H, м), 8,13-8,38 (1H, м).

Приклад 50

N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Етансульфонілхлорид (0,065 мл) додавали до суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (158 мг), TEA (0,127 мл), DMAP (11,2 мг) та ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 2 год. перемішували при кімнатній температурі, реакційну суміш гасили насиченим сольовим розчином та концентрували

при зниженому тиску. Залишкову олію чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (198 мг).

МС, знайдено: 338,9.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід
гідрохлорид
Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (191 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (149 мг).

10 МС: [M+H]⁺ 338,9.

С) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

15 До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (145 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (0,049 мл) в ДМФ (5 мл) додавали НАТУ (220 мг) та DIPEA (0,270 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (125 мг).

20 МС: [M+H]⁺ 423,0.

Д) N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

25 Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (52,7 мг), фенілборонової кислоти (30,4 мг), XPhos Pd G3 (10,6 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,374 мл) в DME (1 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчин розбавляли EtOAc та сушили над натрію сульфатом. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (8,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01-1,29 (3H, м), 2,53-3,18 (6H, м), 3,75-5,29 (7H, м), 7,20-7,76 (9H, м), 8,18 (1H, д, J=9,8 Гц).

Приклад 51

35 N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (52,7 мг), фенілборонової кислоти (30,4 мг), XPhos Pd G3 (10,6 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,374 мл) в DME (1 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчин розбавляли EtOAc та сушили над натрію сульфатом. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (11,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,01-1,32 (3H, м), 1,75-2,28 (1H, м), 2,52-3,23 (5H, м), 3,73-5,22 (7H, м), 7,18-7,71 (9H, м), 8,07-8,36 (1H, м).

45 Приклад 52

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл)-3-іл]метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

50 Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (50,9 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (33,7 мг), XPhos Pd G3 (10,2 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,361 мл) в DME (1 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчин розбавляли EtOAc та сушили над натрію сульфатом. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (9,6 мг).

55 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03-1,25 (3H, м), 2,52-3,19 (6H, м), 3,84-5,25 (7H, м), 7,11-7,82 (8H, м), 8,07-8,30 (1H, м).

Приклад 56

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід
гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (580 мг) та 4 М гідрохлоридного CPME розчину (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (464 мг).

МС, знайдено: 356,9.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (200 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (78 мг) та ДМФ (3 мл) додавали HATU (290 мг) та DIPEA (263 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали насичений водний розчин амонію хлориду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (147 мг).

МС: [M+H]⁺ 441,0.

С) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (147 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (105 мг), XPhos Pd G3 (28,2 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (1,00 мл) та DME (2 мл) перемішували при 70 °C протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан). Отриману тверду речовину кристалізували з EtOAc/гексану, отримуючи названу сполуку (101 мг) з меншим часом утримання.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18-1,33 (3H, м), 2,26-2,45 (1H, м), 2,58-2,83 (2H, м), 2,95-3,22 (3H, м), 3,74-5,20 (7H, м), 7,14-7,52 (6H, м), 8,21 (1H, ш с).

Приклад 66

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (160 мг) та DIPEA (0,352 мл) в ТГФ (2 мл) додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (0,071 мл) при 0 °C, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. До суміші додавали воду (1 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (1,02 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (172 мг).

МС: [M+H]⁺ 443,0.

В) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (20 мг), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (14,3 мг), XPhos Pd G3 (7,64 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,135 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемішували при 90 °C в герметизованій пробірці протягом 6 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (19,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,30-1,43 (9H, м), 2,05-3,25 (5H, м), 3,99-4,53 (3H, м), 4,87 (1H, д, J=9,1 Гц), 4,99-5,33 (1H, м), 7,07-7,30 (5H, м), 7,35-7,48 (1H, м).

Приклад 67

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (20 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (14,3 мг), XPhos Pd G3 (7,64 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,135 мл) в ТГФ (0,5 мл)

перемішували при 90 °С в герметизованій пробірці протягом 6 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (17,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,28-2,66 (10H, м), 2,87-3,22 (4H, м), 3,94-4,57 (3H, м), 4,86 (1H, д, J=10,6 Гц), 4,99-5,30 (1H, м), 6,99-7,24 (5H, м), 7,35-7,48 (1H, м).

Приклад 68

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил}-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (75 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (51,6 мг), XPhos Pd G3 (28,7 мг) та калію ацетату (33,2 мг) в толуолі (1 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 5 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (151 мг).

МС: [M+H]⁺ 535,2.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл]метил}-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (0,022 г), цезію карбонату (0,040 г), 1-хлор-3-йодбензолу (7,65 мкл), PdCl₂(dppf) (6,02 мг) та DME (0,5 мл)/води (0,150 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С в атмосфері азоту. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (0,017 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,31-1,42 (9H, м), 2,21-2,58 (1H, м), 2,86-3,18 (4H, м), 3,99-4,53 (3H, м), 4,90 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,01-5,29 (1H, м), 7,14-7,22 (1H, м), 7,27-7,44 (5H, м), 7,47-7,56 (1H, м).

Приклад 73

N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}метансульфонамід

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (200 мг), TEA (166 мг) та ТГФ (5 мл) додавали метансульфоновий ангідрид (143 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (244 мг).

МС: [M-H]⁻ 441,1.

В) N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}метансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (360 мг) та 4 М гідрохлоридного CPME розчину (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційний розчин концентрували, отримуючи названу сполуку (300 мг).

МС, знайдено: 342,9.

С) N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}метансульфонамід

До суміші з N-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}метансульфонамід гідрохлориду (300 мг), TEA (400 мг), (2R)-тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (110 мг) та ДМФ (5 мл) додавали НАТУ (361 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., до суміші додавали насиченим водний розчин натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан). Отриману тверду речовину промивали IPE, отримуючи названу сполуку (350 мг).

МС: [M+H]⁺ 441,0.

D) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл)метансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл)метансульфонамід (30 мг), фенілборонової кислоти (12,5 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,204 мл), XPhos Pd G3 (5,76 мг) та ТГФ (0,340 мл) перемішували при 90 °С протягом 1 год. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (22 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,37-2,08 (4H, м), 2,60-3,12 (5H, м), 3,31-4,95 (7H, м), 7,08-7,55 (8H, м), 8,14-8,29 (1H, м).

Приклад 76

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід (35,0 мг) та 1-гідроксициклобутан-1-карбонової кислоти (9,50 мкл) в ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (47,4 мг) та DIPEA (0,058 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (23,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,79-2,12 (4H, м), 2,51-2,62 (2H, м), 2,87 (3H, с), 2,92-3,14 (2H, м), 3,93-4,13 (1H, м), 4,19-4,41 (2H, м), 4,97-5,13 (2H, м), 7,16-7,21 (1H, м), 7,27-7,54 (8H, м).

Приклад 77

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід (35,0 мг) та ізомасляної кислоти (0,012 мл) в ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (47,4 мг) та DIPEA (0,058 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (33,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,45-1,15 (6H, м), 1,94-2,49 (1H, м), 2,74-3,17 (5H, м), 3,72-4,02 (1H, м), 4,28-4,60 (2H, м), 4,87-5,19 (1H, м), 7,09-7,24 (2H, м), 7,29-7,54 (6H, м).

Приклад 78

N-((2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід (35,0 мг) та біцикло[1,1,1]пентан-1-карбонової кислоти (9,17 мкл) в ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (47,4 мг) та DIPEA (0,058 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (33,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,78-1,91 (2H, м), 2,10 (4H, с), 2,26-2,51 (1H, м), 2,77-3,12 (5H, м), 3,92-4,08 (1H, м), 4,17-4,44 (1H, м), 4,71-5,20 (2H, м), 7,11-7,24 (2H, м), 7,27-7,55 (7H, м).

Приклад 79

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)метансульфонамід з меншим часом утримання

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід (110 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (0,026 мл) в ДМФ (5 мл) додавали НАТУ (149 мг) та DIPEA (0,183 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової

хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім з використанням препаративної ВЕРХ, отримуючи названу сполуку (33,2 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 2,23-2,47 (1H, м), 2,61-3,09 (6H, м), 3,72-5,19 (7H, м), 7,11-7,56 (8H, м), 8,23 (1H, ш с).

5 Приклад 81

$\text{N}-[(2\text{S},3\text{R})-2-[(2,3'\text{-дифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-}((2\text{R})\text{-оксетан-2-карбоніл})\text{піролідін-3-іл}]\text{метансульфонамід}$

До розчину $\text{N}-[(2\text{S},3\text{R})-2-[(2,3'\text{-дифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]-4,4\text{-дифторпіролідін-3-іл}]\text{метансульфонамід}$ гідрохлориду (100 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (0,023 мл) в ДМФ (2 мл) додавали НАТУ (130 мг) та DIPEA (0,159 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (41 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 2,30-2,47 (1H, м), 2,64-2,78 (2H, м), 2,96-3,10 (4H, м), 3,75-5,19 (7H, м), 7,11-7,57 (7H, м), 8,14-8,32 (1H, м).

Приклад 87

20 $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-1\text{-}(\text{біцикло}[1,1,1]\text{пентан-1-карбоніл})-4,4\text{-дифтор-2-}[(2,3',5'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$

А) $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-1\text{-}(\text{біцикло}[1,1,1]\text{пентан-1-карбоніл})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифторпіролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$

До суміші з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифторпіролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ гідрохлориду (157 мг), біцикло[1,1,1]пентан-1-карбонової кислоти (55,7 мг), TEA (209 мг) та ДМФ (4 мл) додавали НАТУ (236 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., до суміші додавали воду, та нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (180 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,0.

30 В) $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-1\text{-}(\text{біцикло}[1,1,1]\text{пентан-1-карбоніл})-4,4\text{-дифтор-2-}[(2,3',5'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-1\text{-}(\text{біцикло}[1,1,1]\text{пентан-1-карбоніл})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифторпіролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (180 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (130 мг), XPhos Pd G3 (69,8 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (1,24 мл) та DME (3 мл) перемішували при 90 °C протягом 2 год. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан). Отриманий залишок кристалізували з суміші етанол/вода, отримуючи названу сполуку (121 мг).

40 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,20-1,68 (2H, м), 1,90 (4H, с), 2,08-2,40 (1H, м), 2,61-2,77 (1H, м), 2,90-3,16 (4H, м), 3,70-4,31 (2H, м), 4,37-4,86 (2H, м), 7,08-7,57 (6H, м), 8,02-8,30 (1H, м).

Приклад 88

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-2-}[(3'\text{-фтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]-1\text{-}((2\text{R})\text{-оксолан-2-карбоніл})\text{піролідін-3-іл}\}\text{етансульфонамід}$
[0002]

45 А) трет-бутил(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (97 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (46,4 мг), XPhos Pd G3 (18,7 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,663 мл) в ТГФ (1 мл) нагрівали при 80 °C в атмосфері азоту протягом 3 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (100 мг).

МС: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 497,2.

В) $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-2-}[(3'\text{-фтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{етансульфонамід}$ гідрохлорид

55 Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (100 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (5 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (86 мг).

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,0.

С) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл)етансульфонамід

HATU (22,7 мг) додавали до розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід у гідрохлориду (20 мг), (R)-тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (6,94 мг) та TEA (0,032 мл) в ДМФ (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 30 хв. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (18,0 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,03-2,06 (7H, м), 2,66-3,14 (4H, м), 3,41-4,74 (7H, м), 7,10-7,74 (8H, м), 8,07-8,31 (1H, м).

Приклад 91

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід

А) N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід

До суміші з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл)етансульфонамід у гідрохлориду (188 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (60,7 мг), TEA (251 мг) та ДМФ (4 мл) додавали HATU (283 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год., до суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), та потім ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. $\times$ 50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/ CH_3CN (яка містить 5 мМ амонію ацетату)), отримуючи названу сполуку (65,2 мг) з меншим часом утримання.

МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,9.

В) N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід у (30 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (22,2 мг), XPhos Pd G3 (11,9 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,211 мл) та ТГФ (0,5 мл) перемішували при 90 °C протягом 4 год. Суміш чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), та перекристалізовували з суміші EtOAc/гексан, отримуючи названу сполуку (27,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,77-3,25 (7H, м), 3,68-3,92 (1H, м), 4,16-4,98 (5H, м), 5,01-5,21 (2H, м), 6,76-6,87 (1H, м), 7,01-7,10 (2H, м), 7,16-7,50 (3H, м).

Приклад 92

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід

HATU (43,7 мг) додавали до розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід у гідрохлориду (35 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (9,39 мг) та TEA (0,053 мл) в ДМФ (0,5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та потім до суміші додавали додаткову оксетан-2-карбову кислоту (9,39 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (10,4 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,31-3,21 (7H, м), 3,77-4,66 (6H, м), 4,96-5,11 (2H, м), 6,75-6,89 (1H, м), 6,99-7,15 (2H, м), 7,17-7,47 (3H, м).

Приклад 94

N-((2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл)етансульфонамід

До суміші з N-((2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл)етансульфонамід у гідрохлориду (15,2 мг), DIPEA (21,7 мг) та ТГФ (0,5 мл) додавали 2-

метилпропаноїлхлорид (5,36 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при

зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (13,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,17-0,92 (6H, м), 1,22-1,35 (3H, м), 1,79-2,48 (1H, м), 2,60-2,77 (1H, м), 2,97-3,24 (3H, м), 3,70-4,22 (2H, м), 4,35-4,93 (2H, м), 7,03-7,65 (7H, м), 8,01-8,45 (1H, м).

Приклад 97

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

НАТУ (20,46 мг) додавали до розчину N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлориду (18 мг), ізомасляної кислоти (5,47 мг) та TEA (0,029 мл) в ДМФ (0,5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 30 хв. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (12,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,11-1,38 (9H, м), 1,75-2,04 (1H, м), 2,52-2,92 (2H, м), 2,96-3,12 (1H, м), 3,15-3,24 (1H, м), 3,81-4,22 (2H, м), 4,35-4,65 (2H, м), 7,12-7,79 (8H, м), 8,10-8,30 (1H, м).

Приклад 98

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлориду (20 мг) та ізомасляної кислоти (3,95 мкл) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (26,0 мг) та DIPEA (0,032 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (16 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,17-0,92 (6H, м), 1,11-1,94 (1H, м), 2,58-3,22 (5H, м), 3,65-4,26 (2H, м), 4,36-4,89 (2H, м), 7,06-7,57 (7H, м), 8,13-8,34 (1H, м).

Приклад 106

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлориду (30 мг) та ізомасляної кислоти (7,29 мг) в ДМФ (0,5 мл) додавали НАТУ (39,3 мг) та DIPEA (0,048 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (29,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,16-0,94 (6H, м), 1,19-1,95 (4H, м), 2,59-2,80 (1H, м), 2,97-3,25 (3H, м), 3,65-4,21 (2H, м), 4,33-4,89 (2H, м), 7,05-7,55 (8H, м), 8,03-8,43 (1H, м).

Приклад 116

N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлориду (128 мг) та ізомасляної кислоти (0,038 мл) в ДМФ (5 мл) додавали НАТУ (195 мг) та DIPEA (0,238 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску.

Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (108 мг).

МС: $[M+H]^+$ 409,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (17 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (13,1 мг), XPhos Pd G3 (3,52 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,125 мл) в DME (1 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчин розбавляли EtOAc та сушили над натрію сульфатом. Після видалення розчинника при зниженому тиску, залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (18,2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,12-0,98 (6H, м), 1,03-1,88 (4H, м), 2,53-3,24 (4H, м), 3,81-4,23 (2H, м), 4,36-4,63 (2H, м), 7,16-7,78 (7H, м), 8,12-8,32 (1H, м).

Приклад 121

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід (17 мг), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (12,6 мг), XPhos Pd G3 (6,74 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,119 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемішували при 90 °С в герметизованій пробірці протягом 1 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (15,3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,67-3,30 (7H, м), 3,67-3,93 (1H, м), 4,18-5,20 (7H, м), 7,06-7,49 (6H, м).

Приклад 122

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід (17 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (12,6 мг), XPhos Pd G3 (6,74 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,119 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемішували при 90 °С в герметизованій пробірці протягом 1 год. Суміш безпосередньо чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (10,9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,66-3,32 (7H, м), 3,64-3,91 (1H, м), 4,17-5,21 (7H, м), 6,99-7,17 (3H, м), 7,17-7,30 (2H, м), 7,32-7,49 (1H, м).

Приклад 124

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання

А) трет-бутил(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилат

Циклопропансульфонілхлорид (0,081 мл) додавали до перемішуваного розчину трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (130 мг) та TEA (0,178 мл) в ТГФ (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при такій самій температурі протягом ночі, нагрівали аж до при 70 °С та перемішували протягом 1 год. Додатковий циклопропансульфонілхлорид (0,081 мл) та TEA (0,178 мл) додавали до суміші, та суміш перемішували протягом ночі при 70 °С. Реакційну суміш чистили з використанням колонкової хроматографії на силікагелі (елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (130 мг).

МС, знайдено: 411,1.

В) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (186 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (4,0 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (150 мг).

МС: $[M+H]^+$ 411,1.

С) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання

До суміші з N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]циклопропансульфонамідом гідрохлориду (80,0 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (29,3 мг), НАТУ (117 мг) та ДМФ (2,0 мл) додавали DIPEA (0,200 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали насиченим водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували EtOAc/гексан. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан, потім NH

силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (21,2 мг).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,90-1,08 (3H, м), 1,21-1,33 (1H, м), 2,24-2,38 (1H, м), 2,54-2,81 (3H, м), 3,01-3,15 (1H, м), 3,70-5,22 (7H, м), 7,07-7,58 (8H, м), 8,05-8,42 (1H, м).

Приклад 129

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (100 мг), TEA (83 мг) та ТГФ (3 мл) додавали циклопропансульфонілхлорид (96 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при 70 °С, та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (75 мг).

МС: [M-H]⁻ 467,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]циклопропансульфонамідом гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (328 мг) та 4 М гідрохлоридного CPME розчину (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (240 мг).

МС, знайдено: 369,0.

С) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання (отриманий з використанням ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/CH₃CN (яка містить 5 мМ амонію ацетат)))

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]циклопропансульфонамідом гідрохлориду (35 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (13,2 мг) та ДМФ (1,5 мл) додавали НАТУ (49,3 мг) та DIPEA (44,6 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали насичений водний розчин амонію хлориду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (11 мг).

МС: [M+H]⁺ 453,1.

Д) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамідом (10 мг) з меншим часом утримання (отриманий з використанням ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/CH₃CN (яка містить 5 мМ амонію ацетат))), (3-фторфеніл)боронової кислоти (6,18 мг), Xphos Pd G3 (1,87 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,066 мл) та DME (0,5 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та до неї додавали EtOAc. Суміш сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (3,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,91-1,21 (4H, м), 2,15-2,43 (1H, м), 2,71-3,04 (3H, м), 3,08-3,26 (1H, м), 3,68-3,88 (1H, м), 4,16-5,18 (7H, м), 7,03-7,25 (3H, м), 7,27-7,44 (4H, м).

Приклад 131

N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамідом гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідін-1-карбоксилату (187 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (145 мг).

5 MC: [M+H]⁺ 325,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід у гідрохлориду (51,1 мг) та ізомасляної кислоти (0,020 мл) в ДМФ (2 мл) додавали HATU (81 мг) та DIPEA (0,099 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (53,0 мг).

15 MC: [M+H]⁺ 395,0.

С) N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

20 Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід (14,5 мг), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (11,6 мг), XPhos Pd G3 (3,11 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,110 мл) в DME (0,5 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (17,1 мг).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,16-0,98 (6H, м), 1,78-2,36 (1H, м), 2,54-3,13 (5H, м), 3,75-4,72 (4H, м), 7,26-7,64 (7H, м), 8,10-8,36 (1H, м).

Приклад 133

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід

30 А) N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)метансульфонамід

НATU (283 мг) додавали до розчину N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпіролідін-3-іл)метансульфонамід у гідрохлориду (188 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (60,7 мг) та TEA (0,345 мл) в ДМФ (4 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан, потім NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (84,5 мг).

40 MC: [M+H]⁺ 426,9

В) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід

45 Суміш з N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)метансульфонамід (20 мг), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (14,8 мг), XPhos Pd G3 (7,93 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,141 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемішували при 90 °C в герметизованій пробірці протягом 1 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (10,1 мг).

50 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,31-3,22 (7H, м), 3,77-3,94 (1H, м), 4,01-4,20 (1H, м), 4,24-5,17 (6H, м), 7,06-7,48 (6H, м).

Приклад 144

N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

55 А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід у гідрохлориду (146 мг), циклопропанкарбонієвої кислоти (47,8 мг) та ДМФ (4 мл) додавали HATU (211 мг) та DIPEA (191 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали насичений водний розчин амонію

хлориду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (144 мг).

5 MC: [M-H]⁻ 423,0.

В) N'-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід

До суміші з N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл}етансульфонамід (16,0 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (12,0 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,116 мл) та DME (0,500 мл) додавали XPhos Pd G3 (3,2 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 90 °C, та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (15,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,43-1,49 (8H, м), 2,85-5,03 (9H, м), 6,72-7,61 (6H, м).

15 Приклад 145

N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

А) трет-бутил(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилат

20 Суміш з диметилсульфамойлхлориду (3 мл), трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (400 мг) та DMAP (240 мг) перемішували протягом ночі при 50 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (500 мг).

25 MC: [M-H]⁻ 512,1.

В) N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлорид

30 Суміш з 4 М розчину HCl/CPME (12,2 мл) та трет-бутил(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (500 мг) перемішували протягом ночі при 45 °C в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували, та тверді речовини промивали EtOAc та фільтрували, отримуючи названу сполуку (435 мг).

MC: [M+H]⁺ 414,0.

35 С) N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

До розчину N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлориду (20 мг), 1-гідрокси-циклобутанкарбоненової кислоти (5,16 мг) та DIPEA (7,76 мкл) в ДМФ (1 мл) додавали HATU (16,9 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (12,7 мг).

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,40-1,59 (1H, м), 1,74-1,91 (1H, м), 1,92-2,08 (2H, м), 2,47-2,60 (2H, м), 2,69-2,75 (6H, м), 2,89-3,02 (2H, м), 3,06-3,22 (1H, м), 3,90-4,07 (1H, м), 4,08-4,22 (1H, м), 4,22-4,43 (1H, м), 5,04 (2H, ш с), 7,10-7,19 (1H, м), 7,24-7,38 (3H, м), 7,39-7,45 (2H, м), 7,48-7,53 (2H, м).

Приклад 146

50 N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід

А) N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл}етансульфонамід

55 До суміші з N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}етансульфонамід гідрохлориду (47,9 мг), ізомасляної кислоти (20,2 мг), DIPEA (0,080 мл) та ДМФ (0,80 мл) додавали HATU (96,2 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при

зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (44,6 мг).

МС: $[M+H]^+$ 427,0.

В) N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (15,9 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (12,0 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,100 мл) та DME (0,300 мл) додавали XPhos Pd G3 (3,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при 90 °C в атмосфері азоту. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (13,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,52 (1H, д, J=6,4 Гц), 0,85-1,49 (8H, м), 1,82-5,09 (10H, м), 6,75-7,55 (6H, м).

Приклад 147

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (14,5 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (10,0 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,100 мл) та DME (0,300 мл) додавали XPhos Pd G3 (3,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 90 °C. Додатково, до суміші додавали (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту (10,0 мг) та XPhos Pd G3 (3,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 120 °C протягом 20 хв. під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (9,70 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,53 (1H, д, J=6,5 Гц), 0,83-1,48 (8H, м), 1,90-5,01 (10H, м), 6,98-7,55 (6H, м).

Приклад 171

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноїл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід гідрохлориду (44,3 мг), ізомасляної кислоти (15 мкл), DIPEA (50 мкл) та ДМФ (0,80 мл) додавали HATU (60,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (30,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,52 (1H, д, J=6,5 Гц), 0,76-1,39 (9H, м), 1,84-5,16 (9H, м), 6,98-7,54 (8H, м).

Приклад 202

N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід (15 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (9,88 мг), XPhos Pd G3 (2,99 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,106 мл) в DME (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (17,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,05-1,49 (8H, м), 2,86-5,01 (9H, м), 7,04-7,44 (7H, м).

Приклад 205

N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід (13 мг), фенілборонової кислоти (7,46 мг), XPhos Pd G3 (2,59 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,092 мл) в DME (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (4,90 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -0,13-0,18 (2H, м), 0,49-1,48 (6H, м), 2,83-4,97 (9H, м), 7,15-7,54 (8H, м).

Приклад 210

(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід

А) трет-бутил-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1H-пірол-1-карбоксилат

До суміші з 1-(бромметил)-3-хлор-2-фторбензол (40,0 г), (1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-пірол-2-іл)боронової кислоти (49,1 г), 1 М водного розчину калію фосфату (537 мл) та ТГФ (900 мл) додавали PdCl₂(dppf) (2,62 г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 год., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (54,7 г).

МС: [M-H]⁻ 308,0.

В) 2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1H-пірол

До суміші з трет-бутил-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1H-пірол-1-карбоксилату (54,7 г) та MeOH (250 мл) додавали 28 % метанольний розчин натрію метоксиду (170 г) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., та до реакційної суміші додавали водний розчин амонію хлориду при охолодженні кригою, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (35,9 г).

МС: [M+H]⁺ 209,9.

С) бензил 2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат

До суміші з 2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1H-піролу (35,9 г), цинку (112 г) та EtOH (500 мл) по краплям додавали конц. гідрохлоридну кислоту (171 мл) при 85 °C. Суміш перемішували при 85 °C протягом 30 хв., та реакційну суміш виливали в крижану воду, та підлужнювали 8 М водним розчином натрію гідроксиду (pH=8). Нерозчинну речовину видаляли фільтруванням, та фільтрат екстрагували EtOAc/ТГФ. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. До суміші з отриманого залишку, ТГФ (400 мл) та води (400 мл) додавали натрію гідрокарбонат (21,6 г) та 1-(((бензилокси)карбоніл)окси)піролідін-2,5-діон (44,8 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., та реакційну суміш виливали у воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (NH₄EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (25,7 г).

МС: [M+H]⁺ 346,0.

Д) гас-бензил(1S, 2S, 5R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат

До суміші з бензил 2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат (25,7 г), 1,1,1-трифторацетону (70,3 г), натрію 2,2'-((2-(біс(карбоксиметил)аміно)етил)іміно)діацетату дигідрату (0,055 г) та CH₃CN (180 мл)/вода (120 мл) додавали калію пероксимоносульфат (137 г) та натрію гідрокарбонату (94 г) протягом 35 хв. при 0 °C. Суміш інтенсивно перемішували при 0 °C протягом 2 год. 30 хв., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (NH₄EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (24,6 г).

МС: [M+H]⁺ 362,0.

Е) гас-бензил(2S,3S, 4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-гідроксипіролідін-1-карбоксилат

Суміш з гас-бензил(1S, 2S, 5R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-6-окса-3-азабіцикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилату (24,0 г) та N,N-діетилетанамін тригідрофториду (64,1 г) перемішували при 120 °C протягом 17 год. Суміш виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували

при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (24,2 г).

МС: $[M+H]^+$ 382,0.

5 F) гас-бензил(2S,3S, 4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідин-1-карбоксилат

До суміші з гас-бензил(2S,3S, 4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (24,2 г), піридину (100 г) та Et₂O (370 мл) додавали по краплям трифторметансульфонової ангідрид (53,6 г) в атмосфері аргону при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. 30 хв., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали послідовно 10 % водним розчином лимонної кислоти, водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (29,0 г).

15 МС: $[M+H]^+$ 514,0.

G) гас-бензил(2S,3R,4S)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат

До суміші з гас-бензил(2S,3S, 4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-[(трифторметансульфоніл)окси]піролідин-1-карбоксилату (29,0 г) та CH₃CN (335 мл) додавали тетра-н-бутиламонію азид (48,2 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °С протягом 1 год., виливали в крижану воду, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (22,2 г).

25 МС: $[M+H]^+$ 407,0.

H) гас-бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат

До суміші з гас-бензил(2S,3R,4S)-3-азидо-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (2,17 г) та ТГФ (42,7 мл)/вода (10,7 мл) додавали трифенілфосфін (1,68 г) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 50 °С протягом 15 год., до суміші додавали насиченим сольовим розчином при кімнатній температурі, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (метанол/EtOAc), отримуючи названу сполуку (1,74 г).

35 МС: $[M+H]^+$ 381,0.

I) бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат
гас-Бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат (668 мг) розділяли з використанням ВЕРХ (колонка: CHIRALPAK ID, 50 мм в.д. ×500 ммл, 20 мкм, рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін =600/400/1), отримуючи названу сполуку (251 мг) з більшим часом утримання.

40 МС: $[M+H]^+$ 381,1.

J) бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат

45 До суміші з бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат (289 мг), TEA (189 мг) та ТГФ (4,0 мл) додавали етансульфонілхлорид (190 мг) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до суміші додавали воду, та суміш 9+екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (295 мг).

50 МС: $[M+H]^+$ 473,0.

K) бензил(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат

55 До суміші з бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (340 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (150 мг), XPhos Pd G3 (30,9 мг) та DME (4,0 мл) додавали 1 М водний розчин калію фосфату (1,2 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували в атмосфері азоту при 90 °С протягом 2 год. До реакційної суміші додавали 1 М водний розчин калію фосфату (0,4 мл), (3-фторфеніл)боронової кислоти (50,5 мг) та XPhos Pd G3 (15,2 мг) при 90 °С. Суміш перемішували в атмосфері азоту при 90 °С

протягом 1 год., до реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу

5 сполуку (250 мг).

МС: $[M+H]^+$ 533,2.

L) N-((2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід

10 Суміш з бензил(2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (240 мг), 10 % паладію на вугіллі (24,0 мг) та MeOH (5,0 мл)/ТГФ (3,0 мл) перемішували протягом ночі при нормальному тиску атмосфери водню при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (178 мг).

МС: $[M+H]^+$ 399,0.

15 M) (2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід

20 До суміші з N-((2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід (10,0 мг), DIPEA (22,2 мг) та ТГФ (0,200 мл) додавали диметилкарбамоїлхлорид (11,7 мг) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., та реакційний розчин сушили продуванням азоту. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (6,7 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81-1,44 (3H, м), 2,59-4,17 (13H, м), 4,73-4,90 (2H, м), 5,06-5,27 (1H, м), 6,98-7,53 (7H, м).

25 Приклад 211

N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід

30 До суміші з N-((2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід (8,9 мг), біс(трихлорметил)карбонату (4,0 мг) та ТГФ (0,200 мл) додавали DIPEA (7,40 мг) при 0 °C. Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв., та реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли ТГФ (0,200 мл), до нього додавали азетидин (3,83 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш сушили продуванням азоту, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу

35 сполуку (4,8 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,81-1,35 (3H, м), 2,06-2,16 (2H, м), 2,85-4,23 (11H, м), 4,64-5,29 (3H, м), 6,98-7,54 (7H, м).

Приклад 212

40 N-((2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід

До суміші з N-((2S,3R,4S)-2-((2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід (11,6 мг), циклопропанкарбонової кислоти (4,6 мг), DIPEA (11,8 мг) та ДМФ (0,200 мл) додавали HATU (20,5 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, до суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили продуванням азоту. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (8,4 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,05-1,47 (7H, м), 2,64-5,43 (11H, м), 6,98-7,54 (7H, м).

Приклад 220

50 N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід

A) N-((2S,3R,4S)-2-((3-хлор-2-фторфеніл)метил)-4-фторпіролідін-3-іл)етансульфонамід гідробромід

До бензил(2S,3R,4S)-2-((3-хлор-2-фторфеніл)метил)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (78 мг) додавали 30 % розчин гідроброміду-оцтової кислоти (0,8 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок піддавали азеотропній дистиляції з толуолом, та суспендували в IPE, та нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (65 мг).

МС, знайдено: 338,9.

В) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамідом гідроброміду (65 мг), DIPEA (60,0 мг) та ТГФ (0,8 мл) додавали 1-хлор-2-метил-1-оксопропан-2-іл ацетат (30,6 мг) при 0 °С. Суміш перемішували при такій самій температурі протягом 1 год., та додавали воду (0,4 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (0,387 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., до суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (66 мг).

МС: [M+H]⁺ 425,0.

С) N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамідом (22 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (16,4 мг), XPhos Pd G3 (4,38 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,155 мл) та DME (0,8 мл) перемішували в атмосфері азоту при 80 °С протягом 1 год. Суміш чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), та потім силікагелевої колонкової хроматографії (NH₄ EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (20,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,40 (6H, с), 2,85 (2H, кв, J=6,9 Гц), 3,02 (2H, дд, J=13,4, 6,1 Гц), 3,22 (1H, дд, J=13,9, 7,8 Гц), 3,96-4,30 (3H, м), 4,75-5,02 (2H, м), 5,10-5,32 (1H, м), 6,82 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,02-7,13 (2H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,50 (2H, м).

Приклад 225

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1R,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1R,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамідом гідрохлориду (0,310 г) та 3-фторциклобутан-1-карбонової кислоти (0,128 мл) в ДМФ (10 мл) додавали HATU (0,450 г) та DIPEA (0,551 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH₄ силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), та потім чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=850/150 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (177 мг) з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=850/150 (об./об.)).

МС: [M+H]⁺ 457,1.

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1R,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1R,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамідом (50 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (30,6 мг) та XPhos Pd G3 (9,26 мг) додавали DME (2 мл) та 1 М водний розчин калію фосфату (0,328 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 1 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH₄ силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (54,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-1,48 (3H, м), 1,55-2,03 (2H, м), 2,25-3,26 (7H, м), 3,33-4,55 (4H, м), 4,88-5,24 (2H, м), 7,03-7,48 (7H, м).

Приклад 226

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1S,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1S,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамідом гідрохлориду (0,310 г) та 3-фторциклобутан-1-карбонової кислоти (0,128 мл) в ДМФ (10 мл) додавали HATU (0,450 г) та DIPEA (0,551 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим

розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/ (MeOH/діетиламін =1000/3)=850/150 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (134 мг) з більшим часом утримання з використанням ВЕРХ (Колонка: CHIRALCEL OD-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=850/150 (об./об.)).

МС: [M+H]⁺ 457,1.

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (45 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (17,9 мг), XPhos Pd G3 (8,34 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,295 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан). Залишок кристалізували з суміші EtOAc/гексан, отримуючи названу сполуку (19,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-1,47 (3H, м), 1,80-3,92 (11H, м), 4,19-5,01 (4H, м), 7,02-7,46 (7H, м).

Приклад 236

N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (179 мг) та 30 % розчин гідроброміду/оцтової кислоти (2,0 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До отриманого додавали толуол (20 мл), та суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли EtOAc, та нерозчинну речовину збирали фільтруванням, та промивали EtOAc, отримуючи тверду речовину. До суміші з отриманої твердої речовини, ТГФ (2,0 мл) та 2М водного розчину натрію гідроксиду (0,50 мл) додавали циклопропанкарбонілхлорид (81 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (88,2 мг).

МС: [M+H]⁺ 407,0.

В) N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід (22,0 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (17,3 мг), 1М водного розчину калію фосфату (0,130 мл) та DME (0,500 мл) додавали XPhos Pd G3 (5,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 90 °C. Суміш чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), та перекристалізовували з суміші EtOAc/гексан, отримуючи названу сполуку (13,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,05-1,48 (7H, м), 2,68-4,30 (8H, м), 4,60-5,41 (3H, м), 6,76-7,54 (6H, м).

Приклад 239

N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід (22,0 мг), фенілборонової кислоти (17,0 мг), 1 М водного розчину калію фосфату (0,130 мл) та DME (0,500 мл) додавали XPhos Pd G3 (6,0 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 90 °C. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), потім перекристалізовували (EtOAc/гептан), отримуючи названу сполуку (13,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,09-1,47 (7H, м), 2,60-4,31 (8H, м), 4,60-5,38 (3H, м), 6,98-7,57 (8H, м).

Приклад 245

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід гідрохлориду (141 мг) та циклопропанкарбонітової кислоти (0,044 мл) в ДМФ (4 мл) додавали НАТУ (212 мг) та DIPEA (0,260 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (134 мг).

МС: [M+H]⁺ 411,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід (134 мг), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (124 мг), XPhos Pd G3 (55,2 мг) та калію ацетату (64,0 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 8 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку (0,041 г), цезію карбонату (0,080 г), 1-бром-3-хлор-5-фторбензолу (0,051 г), PdCl₂(dppf) (0,012 г) та DME (1 мл)/вода (0,300 мл) перемішували в герметизованій колбі при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (13,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,05-1,47 (5H, м), 2,83-5,42 (10H, м), 7,07-7,47 (6H, м).

Приклад 248

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід (144 мг), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) та калію ацетату (66,5 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 36 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку (0,043 г), цезію карбонату (0,081 г), 1-бром-3-хлор-5-фторбензолу (0,052 г), PdCl₂(dppf) (0,012 г) та DME (1 мл)/води (0,300 мл) перемішували в герметизованій колбі при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (6,00 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,06-1,51 (8H, м), 2,84-5,44 (9H, м), 7,05-7,48 (6H, м).

Приклад 249

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід (144 мг), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) та калію ацетату (66,5 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 36 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку (0,043 г), цезію карбонату (0,081 г), 1-бром-3-хлор-2-фторбензолу (0,052 г) та PdCl₂(dppf) (0,012 г) в DME (1 мл)/води (0,300 мл) перемішували в герметизованій колбі при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (9,30 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ -0,11-0,22 (1H, м), 0,47-1,48 (7H, м), 2,79-4,98 (9H, м), 6,95-7,61 (6H, м).

Приклад 250

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід (134 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (124 мг), XPhos Pd G3 (55,2 мг) та калію ацетату (64,0 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 8 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку (0,041 г), цезію карбонату (0,080 г), 1-хлор-3-йодбензолу (0,058 г) та PdCl₂(dppf) (0,012 г) в DME (1 мл)/вода (0,300 мл) перемішували в герметизованій колбі при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (0,013 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,07-1,48 (5H, м), 2,76-5,27 (10H, м), 7,12-7,51 (7H, м).

Приклад 251

N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (129 мг), XPhos Pd G3 (57,4 мг) та калію ацетату (66,5 мг) в толуолі (4 мл) перемішували при 80 °C в атмосфері азоту протягом 36 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку (0,043 г), цезію карбонату (0,081 г), 2-бром-4-хлор-1-фторбензол (0,052 г), PdCl₂(dppf) (0,012 г) та DME (1 мл)/вода (0,300 мл) перемішували в герметизованій колбі при 80 °C в атмосфері азоту протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (10,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,11-1,47 (8H, м), 2,77-5,39 (9H, м), 6,97-7,61 (6H, м).

Приклад 257

N-[(2S,3R)-1-бутаноїл-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід

До розчину N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідрохлориду (0,020 г) та масляної кислоти (6,08 мкл) в ДМФ (1 мл) додавали HATU (0,025 г) та DIPEA (0,031 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), та потім чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (9,90 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,44-0,69 (3H, м), 0,70-1,33 (6H, м), 1,81-2,31 (1H, м), 2,56-3,24 (4H, м), 3,64-4,82 (4H, м), 7,08-7,58 (7H, м), 8,11-8,41 (1H, м).

Приклад 267

N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (51 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (42,5 мг), XPhos Pd G3 (18,9 мг), калію ацетату (21,9 мг) та толуолу (2 мл) перемішували в атмосфері азоту при 80 °C протягом 36 год. Реакційну суміш розбавляли водою, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Суміш з отриманого залишку, цезію карбонату (108 мг), 1-хлор-3-йодбензолу (39,3 мг), PdCl₂(dppf) (16,1 мг) та DME (1 мл)/вода (0,3 мл) перемішували в герметичних умовах, в атмосфері азоту при 80 °C протягом 1 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (22 мг).

МС: [М-Н]⁺ 531,1.

В) N-((2S,3R)-2-((3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4,4-дифторпіролідін-3-іл)етансульфонамід гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-((3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-3-((етансульфоніл)аміно)-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (22 мг) та 4М розчин гідрохлорид/CPME (15 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинну речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (4,5 мг).

МС: [М-Н]⁺ 431,0.

С) N-((2S,3R)-2-((3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід з меншим часом утримання

До суміші з N-((2S,3R)-2-((3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-4,4-дифторпіролідін-3-іл)етансульфонамід гідрохлориду (4,5 мг), оксетан-2-карбонової кислоти (1,47 мг) та ДМФ (1 мл) додавали HATU (5,47 мг) та DIPEA (4,96 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням ВЕРХ (YMC-Actus Triant C18 рухома фаза: вода/CH₃CN (яка містить 10 мМ амонію бікарбонату)), отримуючи названу сполуку (0,4 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18-1,32 (3H, м), 2,23-2,40 (1H, м), 2,61-3,16 (5H, м), 3,78-5,11 (7H, м), 7,12-7,61 (7H, м), 8,12-8,42 (1H, м).

Приклад 272

Н-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід

До розчину N-((2S,3R)-4,4-дифтор-2-((2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід гідрохлориду (0,030 г) та 1-гідроксициклобутан-1-карбонової кислоти (10,2 мкл) в ДМФ (1 мл) додавали HATU (0,036 г) та DIPEA (0,045 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (0,016 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,36 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,77-1,92 (1H, м), 1,96-2,11 (3H, м), 2,45-2,62 (2H, м), 2,90-3,19 (4H, м), 3,35-3,67 (1H, м), 3,98-4,39 (3H, м), 4,86-5,08 (2H, м), 6,78-6,86 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,15-7,23 (1H, м), 7,24-7,30 (1H, м), 7,35-7,45 (1H, м).

Приклад 302

Н-((2S,3R,4S)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід

А) бензил(2S,3R,4S)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилат

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-2-((3-хлор-2-фторфеніл)метил)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (129 мг), фенілборонової кислоти (66,5 мг), XPhos Pd G3 (23,1 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,818 мл) в DME (4 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 1 год. Суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок отриманий чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (92 мг).

МС: [М+Н]⁺ 515,1.

В) N-((2S,3R,4S)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід гідробромід

До бензил(2S,3R,4S)-3-((етансульфоніл)аміно)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-1-карбоксилату (90 мг) додавали 30 % розчин HBr/оцтова кислота (1 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., та розчинник випаровували з толуолом. Отриману тверду речовину суспендували в IPE та збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (80,9 мг).

МС: [М+Н]⁺ 381,0.

С) N-((2S,3R,4S)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід

До розчину N-((2S,3R,4S)-4-фтор-2-((2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил)піролідін-3-іл)етансульфонамід гідробромід (35 мг) та оксетан-2-карбонової кислоти (23,2 мг) в ДМФ (2 мл) додавали HATU (43,3 мг) та DIPEA (0,053 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Суміш гасили водою та екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок

чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (11,5 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,31 (3H, м,), 2,30-2,46 (1H, м), 2,60-2,86 (2H, м), 3,02-3,20 (3H, м), 3,46-3,68 (1H, м), 3,77-4,28 (4H, м), 4,39-5,40 (3H, м), 7,09-7,61 (8H, м), 7,81 (1H, ш с).

Приклад 304

N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід з меншим часом утримання

А) бензил(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилат

До суміші з бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (129 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (94,6 мг), XPhos Pd G3 (21,9 мг) та DME (2,0 мл) додавали 1 М водний розчин калію фосфату (0,60 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 90 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. До суміші додавали воду, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (30,4 мг).

МС: [M+H]⁺ 551,2.

В) N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід з меншим часом утримання

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилату (30,4 мг) та 10 % Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гідрогенізували під балонним тиском протягом ночі при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До суміші з отриманого залишку, 2-оксетанкарбонової кислоти (10,2 мг), DIPEA (0,030 мл) та ДМФ (1,0 мл) додавали НАТУ (36,1 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (5,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17-1,33 (3H, м), 2,22-2,45 (1H, м), 2,58-3,20 (5H, м), 3,48-5,42 (8H, м), 7,13-7,51 (6H, м), 7,73-7,91 (1H, м).

Приклад 305

N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід з більшим часом утримання

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилату (30,4 мг) та 10 % Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гідрогенізували під балонним тиском протягом ночі при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До суміші з отриманого залишку, 2-оксетанкарбонової кислоти (10,2 мг), DIPEA (0,030 мл) та ДМФ (1,0 мл) додавали НАТУ (36,1 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (4,1 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,33 (3H, м), 2,22-2,44 (1H, м), 2,61-3,22 (4H, м), 3,42-5,41 (9H, м), 7,12-7,56 (6H, м), 7,73-8,00 (1H, м).

Приклад 307

N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід з меншим часом утримання

А) бензил(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилат

До суміші з бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (129 мг), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (91,9 мг), XPhos Pd G3 (21,9 мг) та DME (2,0 мл) додавали 1 М водний розчин калію фосфату (0,60 мл) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 4 год. перемішували при 90 °C в атмосфері

азоту, суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (32,7 мг).

МС: $[M+H]^+$ 551,2.

5 В) N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (32,7 мг) та 10 % Pd-C (3,0 мг) в MeOH (1,0 мл) гідрогенізували під балонним тиском протягом ночі при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (23,6 мг).

МС: $[M+H]^+$ 417,1.

С) N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання

15 До суміші з N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід (23,6 мг), 2-оксетанкарбонової кислоти (16,1 мг), DIPEA (0,050 мл) та ДМФ (1,0 мл) додавали HATU (26,0 мг) при кімнатній температурі. Після того, як протягом 1 год. перемішували при кімнатній температурі, суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (8,7 мг).

20 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,24 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,23-2,45 (1H, м), 2,58-2,89 (2H, м), 3,00-3,18 (3H, м), 3,41-5,39 (8H, м), 7,07-7,59 (6H, м), 7,82 (1H, ш с).

Приклад 346

25 N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідробромід

30 До бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фторпіролідін-1-карбоксилату (2,18 г) додавали 30 % розчин HBr/оцтова кислота (20 мл) при 0 °С. Після того, як протягом 30 хв. перемішували при кімнатній температурі, суміш концентрували при зниженому тиску з гептаном, та залишок розбавляли IPE. Нерозчинний матеріал збирали фільтруванням, та промивали IPE, отримуючи названу сполуку (1,83 г).

МС: $[M+H]^+$ 339,0.

35 В) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

40 До суміші з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід гідробромід (195 мг) та DIPEA (0,402 мл) в ТГФ (4 мл) додавали альфа-ацетоксі-ізобутирилхлорид (0,081 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. До суміші додавали воду (1 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (1,16 мл), та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (180 мг).

45 МС: $[M+H]^+$ 425,0.

С) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід

50 Суміш з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід (45 мг), (3-хлорфеніл)боронової кислоти (21,5 мг), XPhos Pd G3 (8,96 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,318 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN) та потім колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елююваної сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (11,4 мг).

55 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,10-1,22 (3H, м), 1,40 (6H, с), 2,73-3,27 (5H, м), 3,94-4,31 (3H, м), 4,76-5,33 (3H, м), 7,13-7,55 (7H, м).

Приклад 374

60 N-[(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід

А) N-((2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпіролідін-3-іл)метансульфонамід

До розчину N-((2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл)метансульфонамід гідроброміду (100 мг) та біцикло[1,1,1]пентан-1-карбонової кислоти (0,044 мл) в ДМФ (3 мл) додавали HATU (141 мг) та DIPEA (0,129 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (102 мг).

МС: [M+H]⁺ 419,0.

В) N-((2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)метансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4-фторпіролідін-3-іл)метансульфонамід (20 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (15,1 мг), XPhos Pd G3 (4,04 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,143 мл) в DME (0,8 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) з наступним використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: H₂O 5 мМ NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (15,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,75-1,94 (1H, м), 2,07-2,38 (5H, м), 2,53 (3H, д, J=26,2 Гц), 2,88-3,31 (3H, м), 3,62-4,47 (3H, м), 4,65-5,35 (3H, м), 6,78-6,88 (1H, м), 7,02-7,12 (2H, м), 7,16-7,26 (2H, м), 7,46-7,55 (1H, м).

Приклад 375

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід (28 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (19,4 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,184 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 мМ NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (28,3 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,21-1,73 (4H, м), 2,00-2,42 (3H, м), 2,60-3,26 (5H, м), 3,68-5,13 (5H, м), 7,11-7,55 (6H, м), 8,09-8,40 (1H, м).

Приклад 376

N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід (28 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (19,4 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,184 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 мМ NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (18,2 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,74 (4H, м), 2,01-2,42 (3H, м), 2,57-3,22 (5H, м), 3,66-5,17 (5H, м), 7,13-7,48 (6H, м), 8,11-8,37 (1H, м).

Приклад 378

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл)етансульфонамід (28 мг), фенілборонової кислоти (14,9 мг), XPhos Pd G3 (5,19 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,184 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 мМ NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (26,9 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,20-1,71 (4H, м), 1,99-2,43 (3H, м), 2,60-3,23 (5H, м), 3,68-5,14 (5H, м), 7,09-7,56 (8H, м), 8,11-8,38 (1H, м).

Приклад 380

5 N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід

10 Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл]піролідин-3-іл)етансульфонамід (17 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (11,8 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,112 мл) в DME (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (15,8 мг).

15 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,11-3,20 (12H, м), 3,73-5,00 (5H, м), 7,11-7,52 (6H, м), 8,14-8,35 (1H, м).

Приклад 381

20 N-((2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід

25 Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл]піролідин-3-іл)етансульфонамід (17 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (7,64 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,112 мл) в DME (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (12,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,19-1,30 (3H, м), 1,70-2,44 (5H, м), 2,54-3,22 (4H, м), 3,70-5,12 (5H, м), 7,10-7,49 (6H, м), 8,10-8,38 (1H, м).

Приклад 383

30 N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід

35 Суміш з N-((2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл]піролідин-3-іл)етансульфонамід (17 мг), фенілборонової кислоти (9,07 мг), XPhos Pd G3 (3,15 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,112 мл) в DME (1 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (8,00 мг).

40 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,12-3,24 (12H, м), 3,68-5,03 (5H, м), 7,06-7,59 (8H, м), 8,10-8,40 (1H, м).

Приклад 388

N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропанол)піролідин-3-іл]метансульфонамід

45 А) бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилат

50 Метансульфоновий ангідрид (225 мг) додавали до перемішаного розчину бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (328 мг) та TEA (0,360 мл) в ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі. Через 0,5 год., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (336 мг).

МС: [M+H]⁺ 459,0.

В) N-((2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл)метансульфонамід гідробромід

55 До бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилату (1,17 г) додавали 30 % розчин HBr/оцтова кислота (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш випаровували з толуолом, та залишок суспендували в IPE, та нерозчинну речовину збирали фільтруванням та промивали IPE, отримуючи названу сполуку (0,974 г).

МС, знайдено: 325,1.

С) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

До суміші з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл]метансульфонамиду гідробромиду (100 мг) та DIPEA (0,299 мл) в ТГФ (3 мл) додавали альфа-ацетокі-ізобутирилхлорид (0,071 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при такій самій температурі протягом 10 хв. До суміші додавали воду (1 мл) та 4 М водний розчин літію гідроксиду (1 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (96 мг).

МС: [M+H]⁺ 411,1.

Д) N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

Суміш з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамиду (23 мг), (3-хлорфеніл)боронової кислоти (17,5 мг), XPhos Pd G3 (4,74 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,168 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО) та колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (5,40 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,42 (6H, c), 2,60 (6H, ш c), 4,01-4,30 (3H, м), 4,77-5,34 (3H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,55 (6H, м).

Приклад 392

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання

А) N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід

До розчину N-((2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-4,4-дифторпіролідін-3-іл)метансульфонамиду гідрохлориду (0,310 г) та 3-фторциклобутан-1-карбонової кислоти (0,133 мл) в ДМФ (10 мл) додавали HATU (0,466 г) та DIPEA (0,571 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан, та потім силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (0,196 г).

МС: [M+H]⁺ 443,0.

В) N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамиду (29 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (18,3 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО, та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (11,3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56-1,72 (1H, м), 1,95-3,14 (9H, м), 3,36-3,92 (2H, м), 4,26-4,53 (2H, м), 4,88-5,24 (2H, м), 7,26 (7H, c).

Приклад 393

N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамиду (29 мг), (3-фторфеніл)боронової кислоти (18,3 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної

ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H_2O 0,1 % $\text{TFO}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0,1 % TFO , та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/ $(\text{MeOH}/\text{діетиламін} = 1000/3) = 900/100$ (об./об.)), отримуючи названу сполуку (10,2 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,84-3,14 (10H, м), 3,32-3,94 (2H, м), 4,27-5,13 (4H, м), 7,03-7,46 (7H, м).

Приклад 431

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-1-}((1\text{r},3\text{S})-3\text{-фторциклобутан-1-карбоніл})-2-[(2,3',5'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (29 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H_2O 0,1 % $\text{TFO}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0,1 % TFO , та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/ $(\text{MeOH}/\text{діетиламін} = 1000/3) = 900/100$ (об./об.)), отримуючи названу сполуку (9,90 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,56-1,70 (1H, м), 1,98-3,14 (9H, м), 3,27-3,98 (2H, м), 4,25-4,52 (2H, м), 4,88-5,23 (2H, м), 6,78-6,88 (1H, м), 6,99-7,09 (2H, м), 7,16-7,45 (3H, м).

Приклад 433

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-1-}((1\text{s},3\text{R})-3\text{-фторциклобутан-1-карбоніл})-2-[(2,3',5'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (29 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H_2O 0,1 % $\text{TFO}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0,1 % TFO , та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/ $(\text{MeOH}/\text{діетиламін} = 1000/3) = 900/100$ (об./об.)), отримуючи названу сполуку (12,3 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,29-3,22 (10H, м), 3,30-5,24 (6H, м), 6,77-7,47 (6H, м).

Приклад 435

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл})-2-[(2,2',3'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ з більшим часом утримання

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (29 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H_2O 0,1 % $\text{TFO}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0,1 % TFO , та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/ $(\text{MeOH}/\text{діетиламін} = 1000/3) = 900/100$ (об./об.)), отримуючи названу сполуку (9 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,60-3,18 (10H, м), 3,36-3,94 (2H, м), 4,28-4,53 (2H, м), 4,92-5,24 (2H, м), 7,05-7,46 (6H, м).

Приклад 436

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл})-2-[(2,2',3'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ з меншим часом утримання

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (29 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H_2O 0,1 % $\text{TFO}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0,1 % TFO , та потім Колонка: CHIRALPAK IB, рухома фаза: діоксид вуглецю/ $(\text{MeOH}/\text{діетиламін} = 1000/3) = 900/100$ (об./об.)), отримуючи названу сполуку (7,6 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,54-3,23 (10H, м), 3,27-5,08 (6H, м), 7,04-7,47 (6H, м).

Приклад 437

$\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл})-2-[(2,2',5'\text{-трифтор}[1,1'\text{-біфеніл}]-3\text{-іл})\text{метил}]\text{піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ з більшим часом утримання

Суміш з $\text{N}-\{(2\text{S},3\text{R})-2-[(3\text{-хлор-2-фторфеніл})\text{метил}]-4,4\text{-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл}\}\text{метансульфонамід}$ (29 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7

мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО, та потім Колонка: CHIRALPAK IA, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (6,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,54-3,36 (10H, м), 3,33-3,94 (2H, м), 4,27-4,53 (2H, м), 4,91-5,24 (2H, м), 7,02-7,46 (6H, м).

Приклад 439

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід (29 мг), (2,5-дифторфеніл)боронової кислоти (20,7 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО, та потім Колонка: CHIRALPAK IA, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (8,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30-3,21 (10H, м), 3,25-5,07 (6H, м), 6,97-7,47 (6H, м).

Приклад 440

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід (29 мг), фенілборонової кислоти (16,0 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО, та потім Колонка: CHIRALPAK OJ-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (11,8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,54-3,15 (10H, м), 3,32-3,93 (2H, м), 4,27-4,52 (2H, м), 4,91-5,23 (2H, м), 7,09-7,53 (8H, м).

Приклад 441

N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання

Суміш з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід (29 мг), фенілборонової кислоти (16,0 мг), XPhos Pd G3 (5,54 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,196 мл) в DME (2 мл) перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження знову до кімнатної температури, розчинник видаляли при зниженому тиску, та залишок чистили з використанням ВЕРХ (Колонка: YMC-Actus Triant C18, рухома фаза: H₂O 0,1 % ТФО/CH₃CN 0,1 % ТФО, та потім Колонка: CHIRALPAK OJ-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/(MeOH/діетиламін =1000/3)=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,29-3,20 (10H, м), 3,35-5,19 (6H, м), 7,10-7,53 (8H, м).

Приклад 442

(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід

А) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифторпіролідин-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-1-карбоксилату (300 мг), диметилсульфамойлхлориду (800 мг) та DMAP (201 мг) перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 50 °С. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (225 мг).

МС: [M-H]⁻ 470,1.

В) трет-бутил(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (200 мг), (3-метилфеніл)боронової кислоти (86 мг), XPhos Pd G3 (35,9 мг), 1М водного розчину калію фосфату (0,636 мл) та ТГФ (3 мл) піддавали дії мікрохвильового випромінювання при 80 °С протягом 1 год. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при 0 °С, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (NH, EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (150 мг).

МС: [M-H]⁻ 526,2.

С) N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлорид

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату (145 мг) та 4М розчину гідрохлорид/CPME (5 мл) перемішували при 60 °С протягом 4 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (125 мг).

МС, знайдено: 428,1.

Д) (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбонілхлорид

До суміші з N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлориду (50 мг), DIPEA (27,9 мг) та ТГФ (4,7 мл) додавали біс(трихлорметил)карбонат (25,6 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв., та потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при 0 °С, та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним магнію сульфатом, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (48 мг).

МС: [M+H]⁺ 490,1.

Е) (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід

До суміші з (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбонілхлориду (48 мг) та ТГФ (0,5 мл) додавали 2М розчин N-метилметанамін/ТГФ (0,5 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (35 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,40 (3H, c), 2,60 (6H, c), 2,76-2,88 (7H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,66-3,78 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,14-4,27 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 5,05 (1H, d, J=9,7 Гц), 7,09-7,34 (7H, m).

Приклад 443

N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

До суміші з (2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбонілхлориду (50 мг) та ТГФ (0,5 мл) додавали азетидин (17,5 мг) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та чистили з використанням силікагелевої колонкової хроматографії (EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (20 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,99-2,11 (2H, m), 2,41 (3H, c), 2,78 (6H, c), 2,83-2,93 (1H, m), 2,96-3,09 (1H, m), 3,58-3,91 (6H, m), 4,10-4,26 (1H, m), 4,69-4,87 (1H, m), 4,87-5,01 (1H, m), 7,12-7,23 (2H, m), 7,24-7,36 (5H, m).

Приклад 450

N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід

А) N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}етансульфонамід

До суміші з N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}етансульфонамиду гідроброміду (60 мг), біс(трихлорметил)карбонат (25,5 мг) та ТГФ (1,4 мл) додавали DIPEA (0,075 мл) при 0 °С. Після того, як перемішували при 0 °С протягом 30 хв., суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли ТГФ (1,4 мл), та до нього додавали азетидин (0,029 мл) при кімнатній температурі. Після того, як

протягом 2 год. перемішували при кімнатній температурі, суміш виливали у водний насиченим розчин амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ (Колонка: L-Колонка 2 ODS, рухома фаза: H₂O 10 mM NH₄HCO₃/CH₃CN), отримуючи названу сполуку (49,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 422,1.

В) N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл)етансульфонамід (23 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (17,2 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,164 мл) в DME (0,8 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш безпосередньо чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (24,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,28 (3H, т, J=7,4 Гц), 2,13 (2H, квін., J=8,0 Гц), 2,95 (3H, кв, J=7,3 Гц), 3,04-3,14 (1H, м), 3,61-3,79 (4H, м), 3,89-4,08 (3H, м), 4,66-4,75 (1H, м), 4,86 (1H, д, J=10,3 Гц), 5,06-5,27 (1H, м), 6,82 (1H, т, J=8,9 Гц), 7,08 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,15-7,22 (1H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,36 (1H, т, J=7,1 Гц).

Приклад 451

N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід

Суміш з N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл)етансульфонамід (23 мг), м-толілборонової кислоти (14,8 мг), XPhos Pd G3 (4,61 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,164 мл) в DME (0,8 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш безпосередньо чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (23,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,06-2,18 (2H, м), 2,38-2,45 (3H, м), 2,87 (2H, кв, J=7,2 Гц), 2,92-3,01 (1H, м), 3,05-3,14 (1H, м), 3,60-3,82 (4H, м), 3,88-4,09 (3H, м), 4,68 (1H, кв, J=7,3 Гц), 4,88 (1H, д, J=10,3 Гц), 5,04-5,27 (1H, м), 7,13-7,21 (2H, м), 7,27-7,37 (5H, м).

Приклад 458

N'-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

А) бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилат

Суміш з бензил(2S,3R,4S)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (100 мг), DMAP (64,2 мг) та диметилсульфамойлхлориду (3 мл) перемішували протягом ночі в атмосфері азоту при 50 °С. Реакційну суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (114 мг).

МС: [M+H]⁺ 488,1.

В) N'-((2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідробромід

До бензил(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбоксилату (225 мг) додавали 30 % розчин HBr/оцтова кислота (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі 16 год. потім розчинник випаровували з толуолом. Тверду речовину отриманий суспендували в IPE та збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (180 мг).

МС: [M+H]⁺ 354,0.

С) (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбонілхлорид

Біс(трихлорметил)карбонат (76 мг) додавали до розчину N'-((2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідроброміду (140 мг) та DIPEA (0,112 мл) в ТГФ (4,7 мл) при 0 °С. Після того, як перемішували при 0 °С протягом 10 хв. та при кімнатній температурі протягом 10 хв., суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (120 мг).

МС: [M-H]⁻ 414,0.

D) N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

Азетидин (300 мкл) додавали до розчину (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбонілхлориду (80 мг) в ТГФ (3 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 2 год. Суміш нейтралізували 0,05 М гідрохлоридною кислотою при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (70,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 437,1.

Е) N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

Суміш з N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду (35 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (19,0 мг), XPhos Pd G3 (6,78 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,120 мл) в ТГФ (3 мл) нагрівали при 80 °С протягом 1 год. під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш нейтралізували водним насиченим розчином амонію хлориду при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили з використанням препаративної ТШХ (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (20,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,99-2,21 (2H, м), 2,71 (6H, с), 2,84-3,00 (1H, м), 3,00-3,18 (1H, м), 3,63-3,80 (4H, м), 3,80-4,01 (3H, м), 4,58-4,81 (1H, м), 4,77-4,97 (1H, м), 5,05-5,37 (1H, м), 6,70-6,90 (1H, м), 7,02-7,21 (3H, м), 7,25-7,30 (1H, м), 7,32-7,45 (1H, м).

Приклад 459

(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід

А) (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід

Диметиламін (366 мкл) додавали до розчину (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фторпіролідин-1-карбонілхлориду (40 мг) в ТГФ (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі в сухій атмосфері протягом 2 год. Суміш нейтралізували 0,05 М гідрохлоридною кислотою при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (35,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 425,0.

В) (2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід

Суміш з (2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксаміду (35 мг), м-толілборонової кислоти (16,8 мг), XPhos Pd G3 (6,97 мг) та 1 М калію фосфат, водного розчин (0,247 мл) в ТГФ (3 мл) нагрівали при 85 °С протягом 3 год. під дією мікрохвильового випромінювання. Суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (13,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,41 (3H, с), 2,65 (6H, с), 2,80 (6H, с), 2,82-2,90 (1H, м), 3,00-3,08 (1H, м), 3,58-3,76 (1H, м), 3,78-4,04 (2H, м), 4,75-4,89 (2H, м), 5,01-5,39 (1H, м), 7,07-7,15 (1H, м), 7,15-7,23 (2H, м), 7,24-7,27 (1H, м), 7,28-7,36 (3H, м).

Приклад 462

N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

А) N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

До розчину N'-{(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідроброміду (40 мг) та 1-гідроксициклобутан-1-карбонової кислоти (12,8 мг) в ДМФ (1 мл) додавали HATU (52,5 мг) та DIPEA (0,048 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар

відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (40,0 мг).

5 MC: [M+H]⁺ 452,0.

В) N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

10 Суміш з N'-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду (40 мг), м-толільборонової кислоти (18,1 мг), XPhos Pd G3 (7,49 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,266 мл) в ТГФ (3 мл) нагрівали при 85 °С протягом 3 год. під дією мікрохвильового випромінення. Суміш нейтралізували водним насиченим розчином амонію хлориду при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (32,0 мг).

15 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,59-1,70 (1H, м), 1,82-1,97 (1H, м), 1,97-2,14 (2H, м), 2,15-2,20 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,57 (8H, с), 2,98-3,11 (1H, м), 3,11-3,27 (1H, м), 3,74-4,30 (3H, м), 4,72-4,84 (1H, м), 4,85-5,01 (1H, м), 5,09-5,34 (1H, м), 7,10-7,23 (2H, м), 7,26-7,30 (1H, м), 7,31 (3H, с), 7,36-7,47 (1H, м).

20 Приклад 463

N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

25 Суміш з N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду (35 мг), м-толільборонової кислоти (16,3 мг), XPhos Pd G3 (6,78 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (0,240 м) в ТГФ (3 мл) нагрівали при 85 °С протягом 3 год. під дією мікрохвильового випромінення. Суміш нейтралізували водним насиченим розчином амонію хлориду при 0 °С та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (13,0 мг).

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,03-2,16 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,63-2,69 (6H, м), 2,90-2,99 (1H, м), 3,03-3,15 (1H, м), 3,59-4,01 (7H, м), 4,63-4,76 (1H, м), 4,76-4,91 (1H, м), 5,03-5,41 (1H, м), 7,10-7,21 (2H, м), 7,26-7,37 (5H, м).

35 Приклад 505

N-[(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання

40 А) трет-бутил(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-3-[[етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

45 Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(етилсульфонамідо)-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (270 мг), (3-(дифторметил)феніл)боронової кислоти (203 мг), XPhos Pd G3 (50,0 мг) та 1 М водного розчину калію фосфату (1,77 мл) в ТГФ (7 мл) перемішували протягом ночі при 90 °С в герметизованій пробірці. Суміш гасили насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (231 мг).

50 MC: [M-H]⁻ 547,2.

В) N-[(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлорид

55 Суміш з трет-бутил(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-3-[[етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (231 мг) та 4 М розчину HCl/CPME (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. При цьому тверду речовину збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (195 мг).

MC: [M+H]⁺ 449,1.

С) N-[(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання

60 До суміші з 3-фторциклобутанкарбонової кислоти (29,2 мг), N-[(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонаміду гідрохлориду (60

мг), DIPEA (0,130 мл) та ДМФ (1 мл) додавали HATU (75 мг) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду при кімнатній температурі та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан) та потім препаративної ВЕРХ (Колонка: CHIRALCEL OJ-H, рухома фаза: діоксид вуглецю/MeOH=900/100 (об./об.)), отримуючи названу сполуку (25,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,48 (3H, м), 1,63-3,30 (9H, м), 3,70-5,30 (6H, м), 6,53-6,88 (1H, м), 7,14-7,71 (7H, м).

Приклад 542

N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

А) (2R)-оксетан-2-карбонової кислоти

Йодбензолдіацетат (8,04 г), (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксил (0,532 г) та (R)-оксетан-2-ілметанол (1,00 г) об'єднували, та до даної суміші додавали CH₃CN (50 мл) та воду (50,0 мл), та потім суміш перемішували протягом 3 год. при кімнатній температурі. Суміш нейтралізували 1 М водним розчином NaOH при 0 °С, та водний шар промивали ІРЕ. Водний шар підкислювали, використовуючи 2 М гідрохлоридну кислоту при 0 °С. До суміші додавали NaCl, та суміш екстрагували ТГФ/EtOAc). Органічний шар відокремлювали, сушили над магнію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали толуол, та суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (0,510 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,69-2,90 (1H, м), 3,00-3,22 (1H, м), 4,68-4,88 (2H, м), 5,07-5,33 (1H, м).

В) трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат

Суміш з трет-бутил(2S,3R)-3-аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилату (500 мг) та DMAP (335 мг) в диметилсульфамойлхлориді (4 мл) перемішували при 65 °С протягом 5 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (541 мг).

МС, знайдено: 416,0.

С) N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлорид

трет-бутил(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат (541 мг) перемішували в 4 М розчині HCl/CPME (10 мл) при 60 °С протягом 1 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, розтирали з ІРЕ та збирали фільтруванням, отримуючи названу сполуку (439 мг).

МС: [M+H]⁺ 372,0.

Д) N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

До розчину N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду гідрохлориду (100 мг) та (2R)-оксетан-2-карбонової кислоти (0,034 мл) в ДМФ (5 мл) додавали HATU (140 мг) та DIPEA (0,171 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш гасили водним насиченим розчином амонію хлориду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над натрію сульфатом та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колонкової хроматографії (NH силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (109 мг).

МС: [M+H]⁺ 456,0.

Е) N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід

Суміш з N'-{(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діаміду (22 мг), (3,5-дифторфеніл)боронової кислоти (15,2 мг), XPhos Pd G3 (4,08 мг) та 1М водного розчину калію фосфату (0,145 мл) в DME (0,8 мл) перемішували при 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Суміш чистили з використанням колонкової хроматографії (силікагелевої, елюйованої сумішшю EtOAc/гексан), отримуючи названу сполуку (16,4 мг).

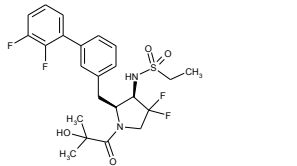
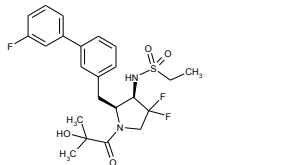
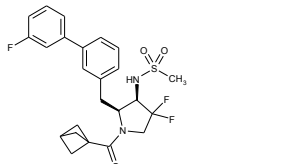
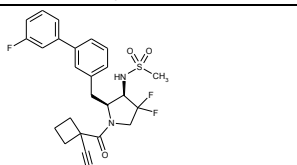
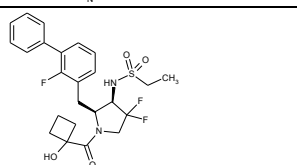
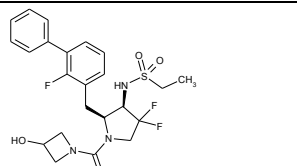
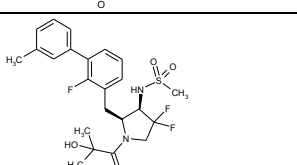
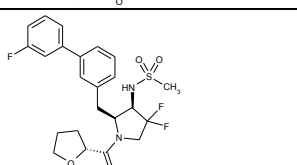
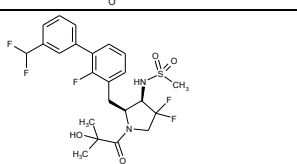
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,71-3,06 (9H, м), 3,06-3,25 (1H, м), 3,69-3,90 (1H, м), 4,05-5,17 (7H, м), 6,77-6,87 (1H, м), 7,06 (2H, д, J=7,0 Гц), 7,21 (1H, кв, J=7,3 Гц), 7,27-7,48 (2H, м).

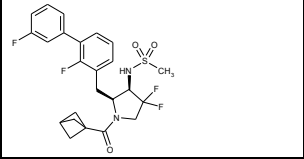
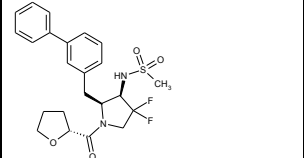
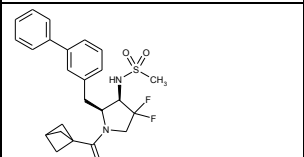
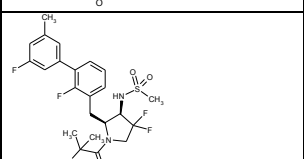
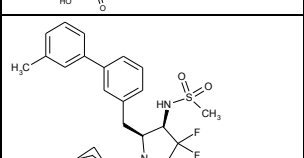
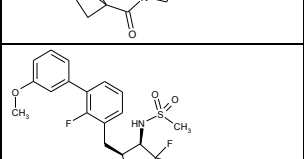
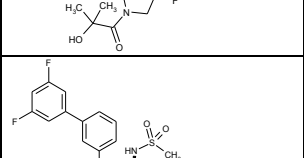
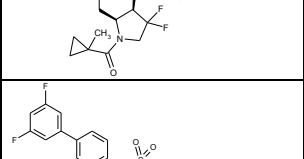
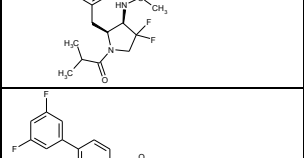
5 Сполуки з Прикладів є показаними в наступних таблицях. МС в таблицях означає фактичне виміряне значення. Сполуки з Прикладів 6, 9-12, 14-20, 22-24, 27-34, 36-43, 47-49, 53-55, 57-65, 69-72, 74, 75, 80, 82-86, 89, 90, 93, 95, 96, 99-105, 107-115, 117-120, 123, 125-128, 130, 132, 134-143, 148-170, 172-201, 203, 204, 206-209, 213-219, 221-224, 227-235, 237, 238, 240-244, 246, 247, 252-256, 258-266, 268-271, 273-301, 303, 306, 308-345, 347-373, 377, 379, 382, 384-387, 389-391, 394-430, 432, 434, 438, 444-449, 452-457, 460, 461, 464-504, 506-541 та 543-616 в наступних таблицях були отримані відповідно до способів, описаних в зазначених вище Прикладах, або за способами аналогічними до них.

Таблиця 1-1

Пр.	НАЗВА ЗА IUPAC	Структура	Добавка	МС
1	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			501,4
2	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			507,1
3	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			521,1
4	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			471,2
5	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			485,2
6	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропаноіл]піролідин-3-іл]метансульфонамід			523,3
7	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			487,2
8	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			503,1

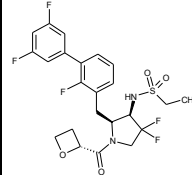
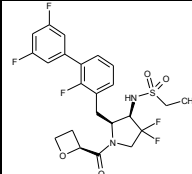
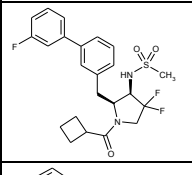
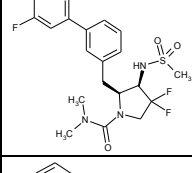
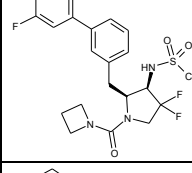
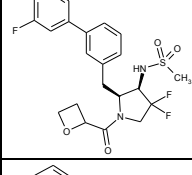
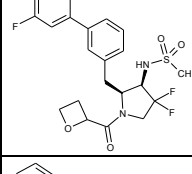
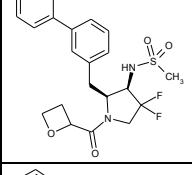
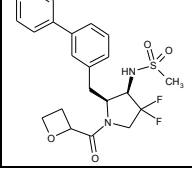
9	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]метансульфонамід		501,1
10	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід		474,1
11	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід		486,1
12	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторазетидин-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід		504,1
13	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід		501,1
14	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		503,1
15	rac-N-[(2S,3R,4R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід		471,2
16	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилбутаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання		503,2
17	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилбутаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання		503,2
18	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		481,2

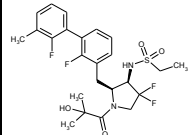
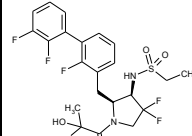
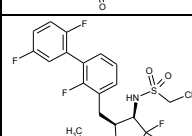
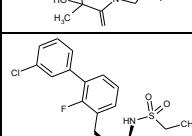
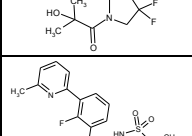
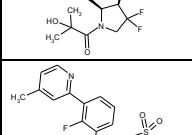
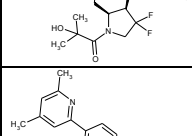
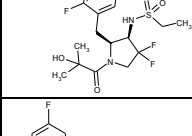
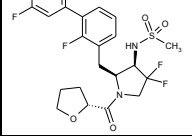
19	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		503,2
20	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		485,2
21	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		479,2
22	N-{(2S,3R)-1-(1-ціаноциклобутан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		490,2
23	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		497,2
24	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-гідроксизетидин-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		498,2
25	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід		485,2
26	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}метансульфонамід		483,2
27	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід		521,2

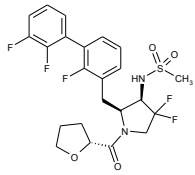
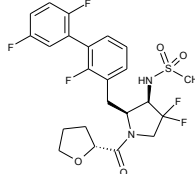
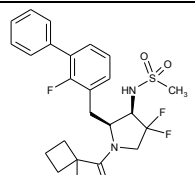
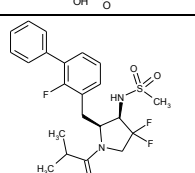
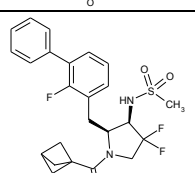
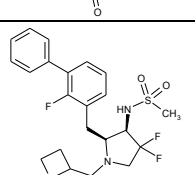
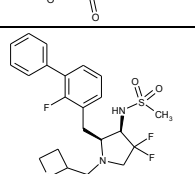
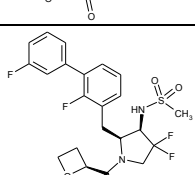
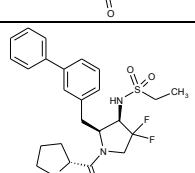
28	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}метансульфонамід		497,2
29	N-{(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}метансульфонамід		465,2
30	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}метансульфонамід		461,2
31	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		503,2
32	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід		475,2
33	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		501,2
34	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		483,2
35	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		473,2
36	N-{(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}метансульфонамід		501,2

37	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			507,1
38	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			507,2
39	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			515,2
40	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			497,2
41	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			537,1
42	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(3'-хлор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід			495,1
43	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]метансульфонамід			499,1
44	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			505,1
45	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			483,2

46	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			483,1
47	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			487,2
48	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			487,1
49	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			501,1
50	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			465,2
51	N-[(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			465,2
52	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			483,2
53	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			483,2
54	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			501,2
55	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			501,1

56	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			519,1
57	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			519,1
58	N-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			467,2
59	(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[[метансульфоніл)аміно]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			456,2
60	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			468,2
61	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			469,2
62	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			469,2
63	N-[(2S,3R)-2-[[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			451,2
64	N-[(2S,3R)-2-[[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			451,2

65	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		517,2
66	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		521,1
67	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		521,1
68	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		519,1
69	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		500,2
70	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		500,2
71	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		514,2
72	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		519,1
73	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід		483,2

74	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			519,1
75	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			519,1
76	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			483,2
77	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропанол)піролідин-3-іл]метансульфонамід			455,2
78	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			479,2
79	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			469,2
80	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			469,2
82	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			487,2
83	N-{(2S,3R)-2-[(1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}етансульфонамід			479,2

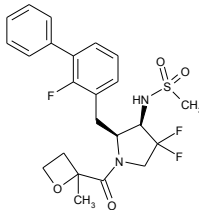
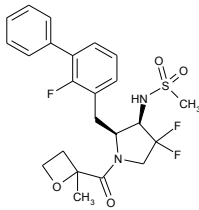
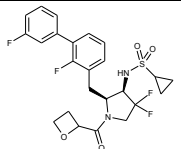
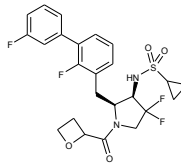
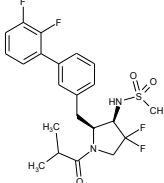
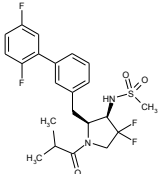
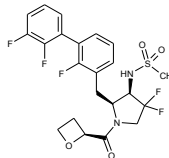
84	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід		515,2
85	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід		515,2
86	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід		515,2
87	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід		515,3
88	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід		497,2
89	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксолан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання		511,2
90	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксолан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання		511,2
91	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід		505,1
92	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]метансульфонамід		505,1

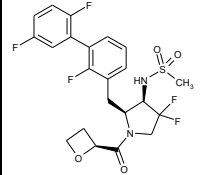
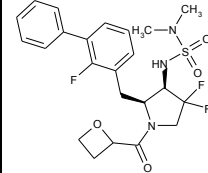
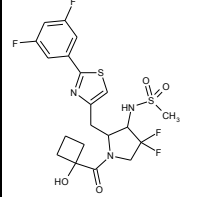
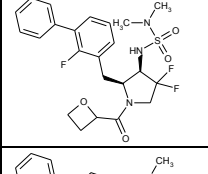
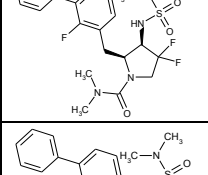
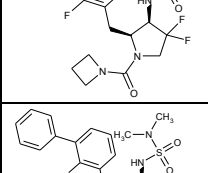
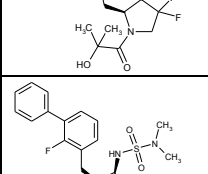
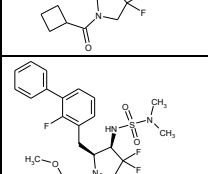
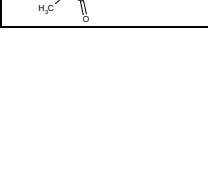
93	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід		511,2
94	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід		487,2
95	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[(1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		435,2
96	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід		493,2
97	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід		469,2
98	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		473,2
99	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил}піролідін-3-іл]метансульфонамід		494,2
100	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил}піролідін-3-іл]метансульфонамід		494,2
101	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-{[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил}-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід		508,2

102	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3-(2,6-диметилпіридин-4-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			508,2
103	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл]метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			510,2
104	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноіл)-4,4-дифтор-2-[[3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			480,2
105	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід			497,1
106	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			469,2
107	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			475,2
108	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			490,2
109	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)феніл]метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			504,2
110	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			490,2

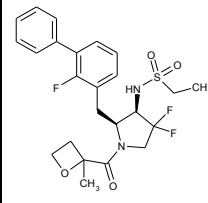
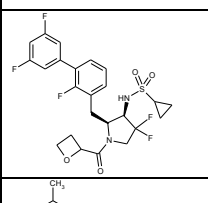
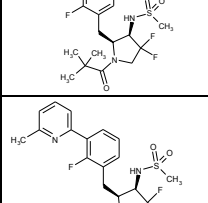
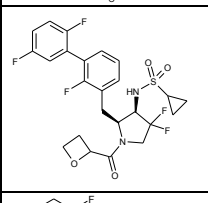
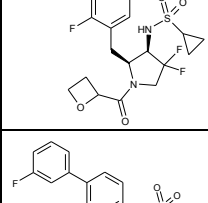
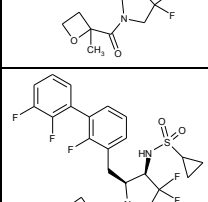
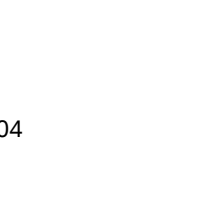
111	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід			509,1
112	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)феніл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			505,2
113	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[3-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			506,2
114	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[[3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			466,2
115	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			451,2
116	N-[(2S,3R)-2-[[3',5'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			487,2
117	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[[3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			466,2
118	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)феніл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			480,2

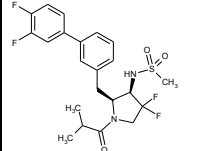
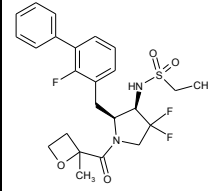
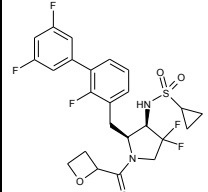
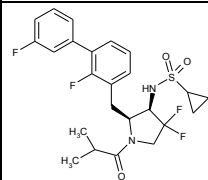
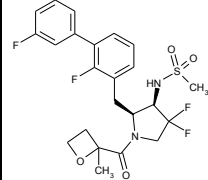
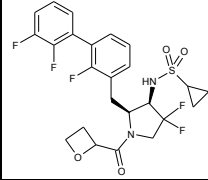
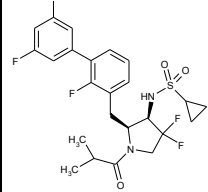
119	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			437,2
120	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			453,2
121	N-{[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			505,1
122	N-{[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			505,1
123	N-{[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			493,3
124	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			495,2
125	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			495,2
126	N-{[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			509,2

127	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка : CHIRALPAK IC (4,6 мм в.д. ×250 ммл, 5 мкм), рухома фаза : гексан/EtOH/діетиламін=550/450/1 (об./об./об.))			483,2
128	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка : CHIRALPAK IC (4,6 мм в.д. ×250 ммл, 5 мкм), рухома фаза : гексан/EtOH/діетиламін=550/450/1 (об./об./об.))			483,2
129	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,2
130	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,1
131	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			473,2
132	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			473,2
133	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			505,1

134	N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід			505,1
135	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід з меншим часом утримання			498,1
136	rac-N'-[(2S,3R)-2-{[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил}-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл] метансульфонамід			508,1
137	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід з більшим часом утримання			498,1
138	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			485,2
139	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			497,2
140	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			500,3
141	N'-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			496,2
142	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N-метокси-N-метилпіролідин-1-карбоксамід			501,2

143	N'-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		508,2
144	N-{(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід		500,8
145	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		512,2
146	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід		505,2
147	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід		505,2
148	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід		505,2
149	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		484,2
150	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноіл)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил}піролідін-3-іл]метансульфонамід		484,2
151	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноіл)-2-{[3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-2-фторфеніл]метил}-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід		499,3

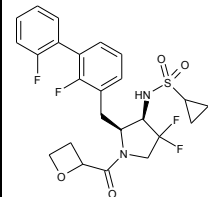
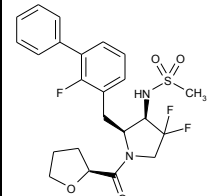
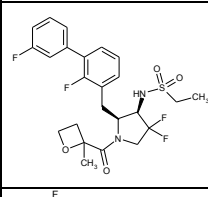
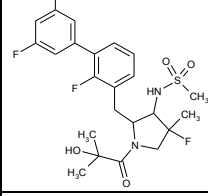
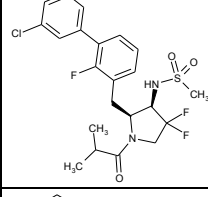
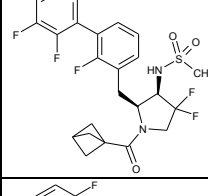
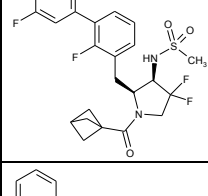
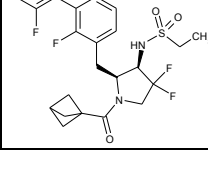
152	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання за SFC (колонка : CHIRALPAK IC (4,6 мм в.д.×150 мм, 5 мкм), рухома фаза : діоксид вуглецю/ (MeOH/діетиламін)=1000/1)=750/250 (об./об.))			497,2
153	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			531,1
154	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноіл)-2-[(3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід		CF ₃ COOH	498,2
155	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноіл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід		CF ₃ COOH	484,2
156	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			531,1
157	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			531,1
158	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			501,2
159	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			531,2

160	N-[(2S,3R)-2-[(3',4'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			471,2
161	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання за SFC (колонка : CHIRALPAK IC (4,6 мм в.д.×150 мм, 5 мкм), рухома фаза : діоксид вуглецю/ (MeOH/діетиламін)=1000/1)=750/250 (об./об.))			497,2
162	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			531,2
163	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			499,2
164	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			501,1
165	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			531,1
166	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			517,2

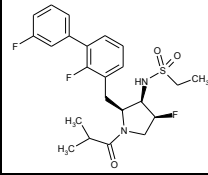
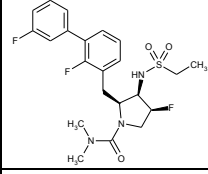
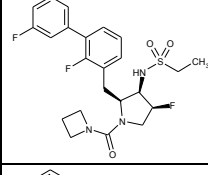
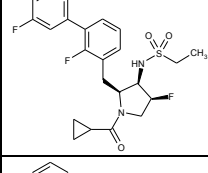
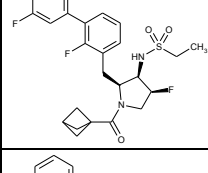
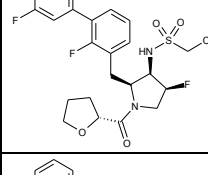
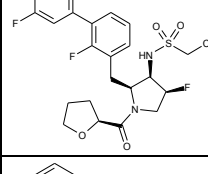
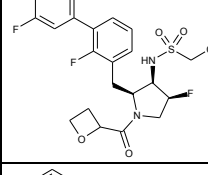
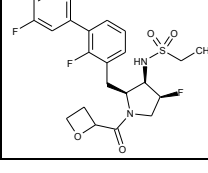
167	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			517,1
168	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			517,2
169	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,1
170	N-[(2S,3R)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,2
171	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			481,2
172	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			501,1
173	N-[(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			501,1
174	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			501,2
175	N-[(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			501,2

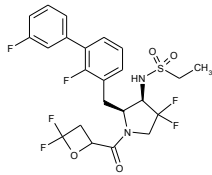
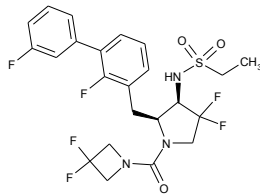
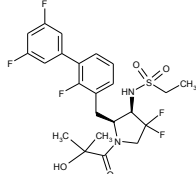
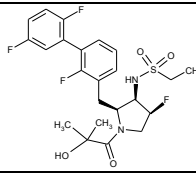
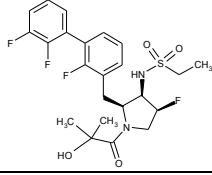
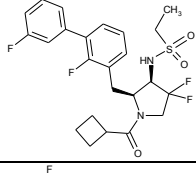
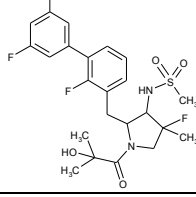
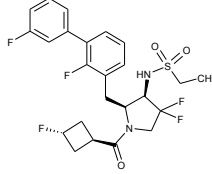
176	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			498,2
177	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			498,2
178	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-2-[[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			512,2
179	N-[(2S,3R)-1-(2,2-диметилпропаноїл)-2-[[3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			513,3
180	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			477,2
181	N-[(2S,3R)-2-[[[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			477,2
182	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[[2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			489,2
183	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[[2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			491,1

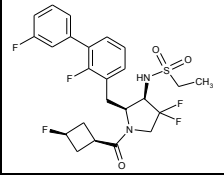
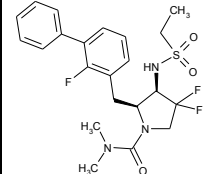
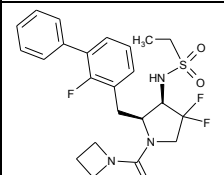
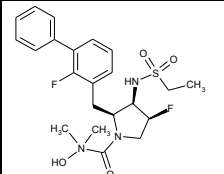
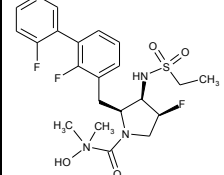
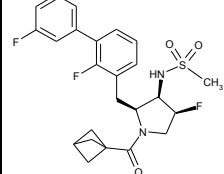
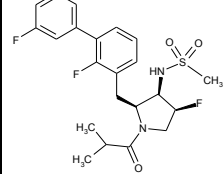
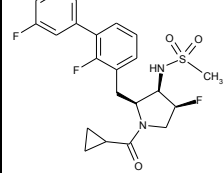
184	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			491,2
185	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			515,2
186	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			487,2
187	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			501,2
188	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			501,1
189	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			515,2
190	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			499,2
191	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,2

192	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,2
193	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2S)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл} метансульфонамід			483,2
194	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилоксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			515,1
195	rac-N-{(2S,3R, 4R)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід			503,2
196	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід			489,2
197	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід			515,2
198	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл} метансульфонамід			515,2
199	N-{(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}етансульфонамід			511,2

200	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		529,0
201	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		503,1
202	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід		485,1
203	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		529,1
204	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		503,2
205	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід		467,2
206	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-гідрокси-2,2-диметилпропаноїл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		514,2
207	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		485,2
208	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(1-гідроксциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		497,1

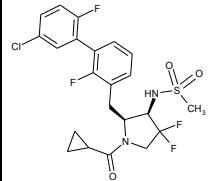
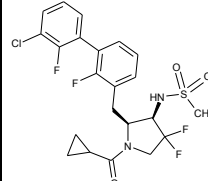
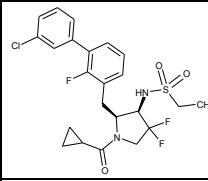
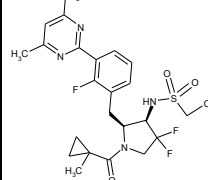
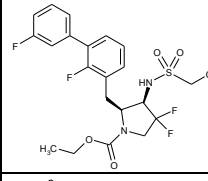
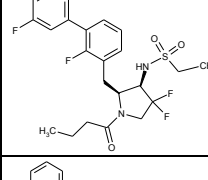
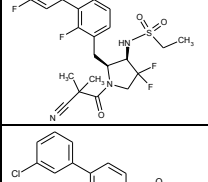
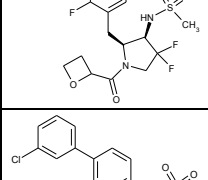
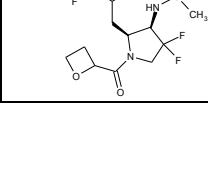
209	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			469,2
210	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			470,2
211	N-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			482,2
212	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			467,2
213	N-[(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			493,2
214	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}етансульфонамід			497,3
215	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-[(2S)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}етансульфонамід			497,3
216	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			483,2
217	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			483,2

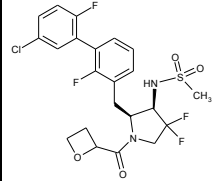
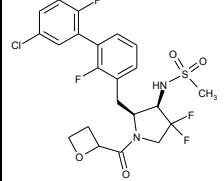
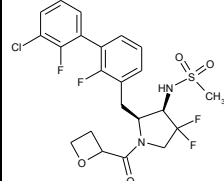
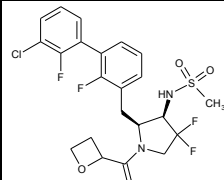
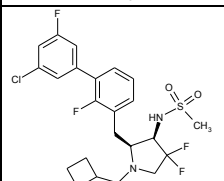
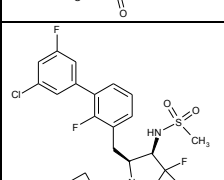
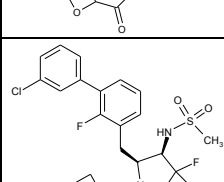
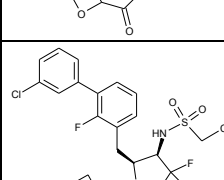
218	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3,3-дифторциклобутан-1-карбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			533,3
219	N-{(2S,3R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл}етансульфонамід			536,4
220	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід			503,4
221	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід			503,4
222	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід			503,4
223	N-{(2S,3R)-1-(циклобутанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід			481,4
224	гас-N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}метансульфонамід			503,4
225	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			515,2

226	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід		515,2
227	(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід		470,4
228	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід		482,4
229	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід		467,4
230	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]етансульфонамід		485,5
231	N-{(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}метансульфонамід		479,4
232	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід		455,4
233	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}метансульфонамід		453,4

234	(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N-метокси-N-метилпіролідин-1-карбоксамід			486,4
235	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			471,4
236	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			485,4
237	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			485,4
238	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			485,4
239	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			449,4
240	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			489,3
241	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			489,4
242	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід			489,4

243	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			453,4
244	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			471,4
245	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід			503,1
246	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил}-1-(1-метилциклопропан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			496,2
247	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-{[2-фтор-3-(4-метилпіридин-2-іл)феніл]метил}-1-(1-метилциклопропан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			496,1
248	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			519,1
249	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			519,1
250	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід			487,1
251	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			519,1

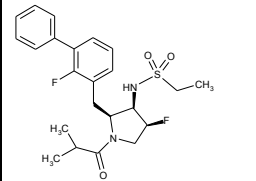
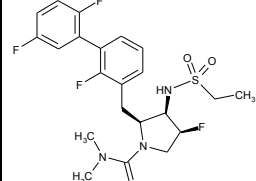
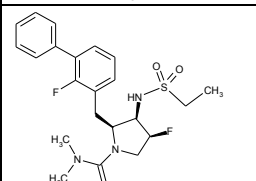
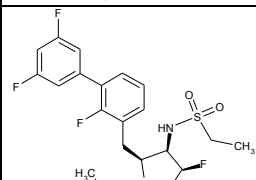
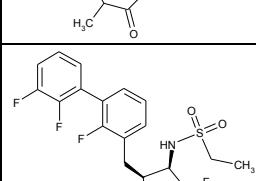
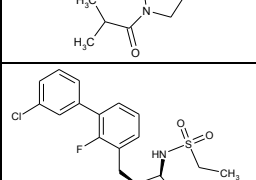
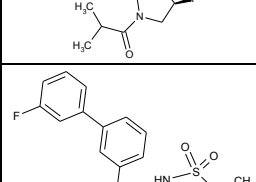
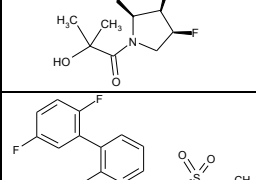
252	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід			505,1
253	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]метансульфонамід			505,1
254	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			501,1
255	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			511,2
256	етил (2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифторпіролідін-1-карбоксилат			487,2
257	N-[(2S,3R)-1-бутаноїл-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			487,4
258	N-[(2S,3R)-1-(2-ціано-2-метилпропаноїл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			510,2
259	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			503,4
260	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			503,4

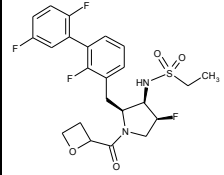
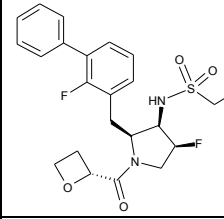
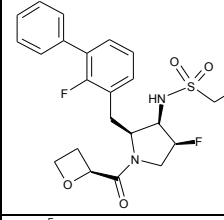
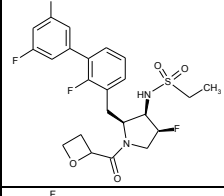
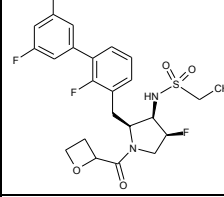
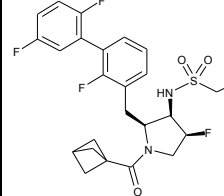
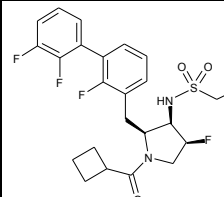
261	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			521,3
262	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			521,3
263	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			521,3
264	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			521,3
265	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			521,3
266	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			521,3
267	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			517,4
268	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			517,4

269	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			510,2
270	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			522,1
271	rac-N-[(2S,3R, 4R)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			517,2
272	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			531,2
273	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			515,2
274	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
275	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			511,2
276	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			529,2

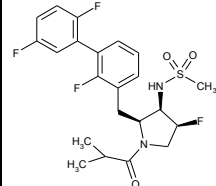
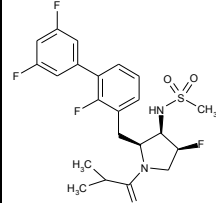
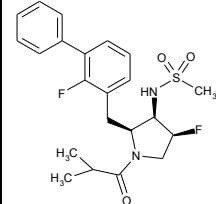
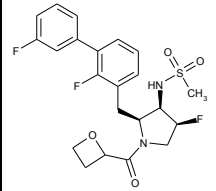
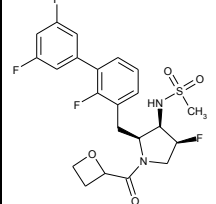
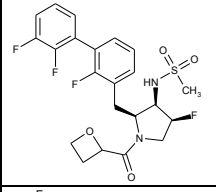
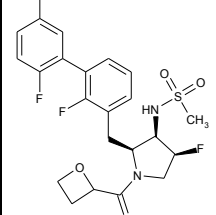
277	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			497,2
278	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			515,2
279	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			497,2
280	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			515,2
281	N-[(2S,3R)-2-[[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-метилциклопропан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			510,2
282	(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксамід			506,2
283	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			518,2
284	(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			484,2

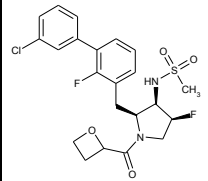
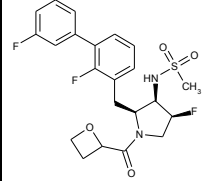
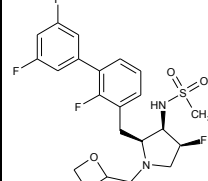
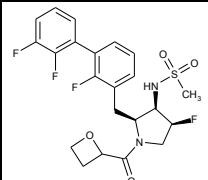
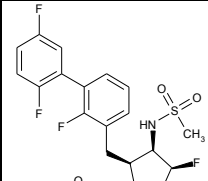
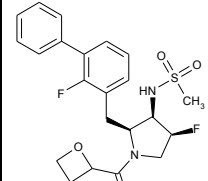
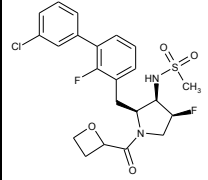
285	N-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід			496,2
286	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			488,2
287	N-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл)етансульфонамід			500,2
288	(2S,3R)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			506,2
289	N-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід			518,1
290	(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			502,2
291	N-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл)етансульфонамід			514,1
292	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)етансульфонамід			487,2

293	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			451,3
294	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметил-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			488,2
295	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			452,2
296	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			487,2
297	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			487,2
298	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			485,2
299	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			467,2
300	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			501,2

301	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з більшим часом утримання			501,1
302	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			465,2
303	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			465,2
304	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з меншим часом утримання			501,2
305	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з більшим часом утримання			501,1
306	N-{(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			511,2
307	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з меншим часом утримання			501,1

308	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід		475,3
309	N-{{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з більшим часом утримання		501,1
310	N-{{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід		449,0
311	N-{{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		468,9
312	N-{{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		471,0
313	N-{{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		471,0
314	N-{{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід		473,0

315	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)метансульфонамід			473,0
316	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)метансульфонамід			473,0
317	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			437,1
318	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			469,0
319	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)метансульфонамід з більшим часом утримання			484,8
320	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)метансульфонамід з більшим часом утримання			486,9
321	N-((2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)метансульфонамід з більшим часом утримання			486,9

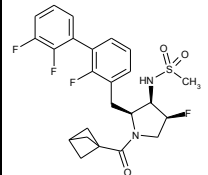
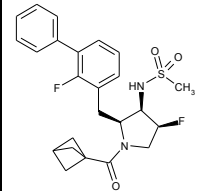
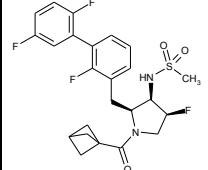
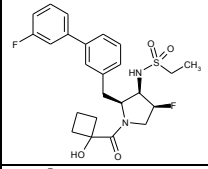
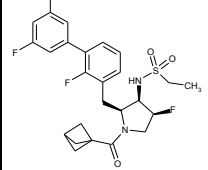
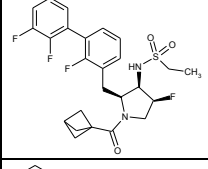
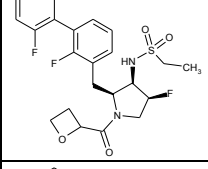
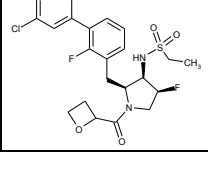
322	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			484,9
323	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			469,0
324	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			486,9
325	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			486,9
326	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			486,9
327	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання за ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. × 50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/ацетонітрил (включаючи 0,05% ТФО)			451,0
328	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			484,9

329	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			488,0
330	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			488,0
331	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			470,0
332	(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			485,9
333	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			466,0
334	(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			438,1
335	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			456,0
336	(2S,3R,4S)-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			474,0
337	(2S,3R,4S)-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметил-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-1-карбоксамід			474,0

338	(2S,3R,4S)-4-фтор-3- [(метансульфоніл)аміно]-N,N- диметил-2-[(2,2',5'-трифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1- карбоксамід			474,0
339	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-3- [(метансульфоніл)аміно]-N,N- диметилпіролідін-1-карбоксамід			456,0
340	(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'- метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3- [(метансульфоніл)аміно]-N,N- диметилпіролідін-1-карбоксамід			452,0
341	(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-3- [(метансульфоніл)аміно]-N,N- диметилпіролідін-1-карбоксамід			471,9
342	N-[(2S,3R,4S)-1- (циклопропанкарбоніл)-2-[(2,2'- дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4- фторпіролідін-3-іл] метансульфонамід			452,9
343	N-[(2S,3R,4S)-1- (циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2- фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил] піролідін-3-іл]метансульфонамід			435,1
344	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3- [(диметилсульфамойл)аміно] -4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1- карбоксамід			485,0
345	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'- дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил] -4-фтор-1-(2-гідрокси-2- метилпропаноїл)піролідін-3- іл]етансульфонамід			516,8

346	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			501,0
347	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			518,9
348	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			518,9
349	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з більшим часом утримання			532,9
350	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклобутанкарбоніл)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			463,0
351	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід з меншим часом утримання			532,9
352	N-{(2S,3R)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}метансульфонамід			501,2
353	rac-N-[(2S,3R)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			496,1
354	N-{(2S,3R)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}метансульфонамід			501,2

355	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання за ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. × 50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/ацетонітрил (включаючи 0,05% ТФО)			519,1
356	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка: L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. × 50 мм, 3 мкм), рухома фаза: вода/ацетонітрил (включаючи 0,05% ТФО)			519,2
357	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			495,2
358	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			495,2
359	rac-N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-4-метил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			517,3
360	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			455,2

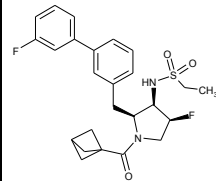
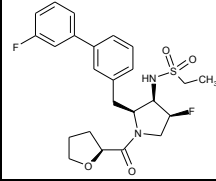
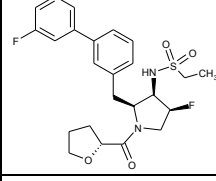
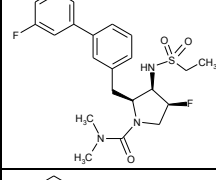
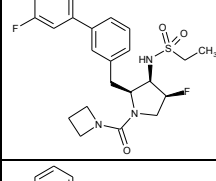
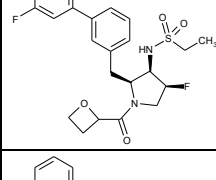
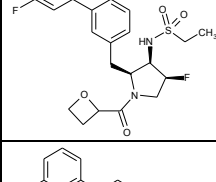
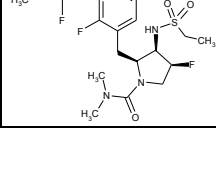
361	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1] пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід			497,2
362	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1] пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил] піролідин-3-іл}метансульфонамід			461,2
363	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1] пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',5'- трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід			497,2
364	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл]етансульфонамід			479,2
365	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1] пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'- трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} етансульфонамід			511,2
366	N-{{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1] пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',3'- трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} етансульфонамід			511,1
367	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			483,2
368	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			499,2

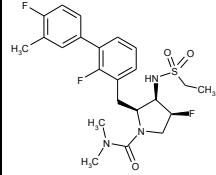
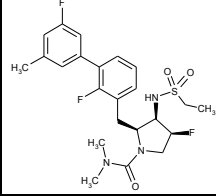
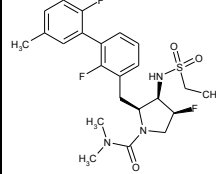
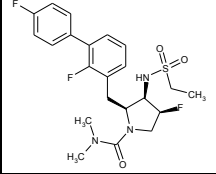
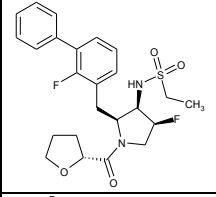
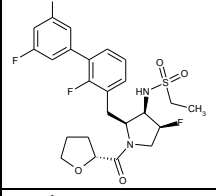
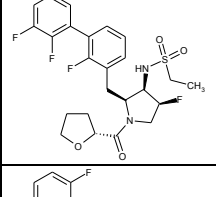
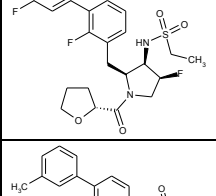
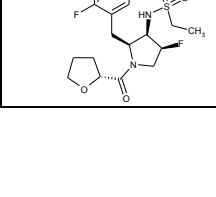
369	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			497,2
370	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			515,2
371	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			515,1
372	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			479,2
373	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			497,2
374	N-{(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}метансульфонамід			497,2
375	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			533,2
376	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			533,2

377	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			497,2
378	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			497,2
379	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			497,2
380	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
381	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
382	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			481,2
383	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			499,2
384	N-[(2S,3R,4S)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			505,2

385	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			495,1
386	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			495,2
387	(2S,3R,4S)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			482,2
388	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			487,1
389	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			505,1
390	N-[(2S,3R,4S)-2-[(5'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			505,1
391	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			505,1
392	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			501,2

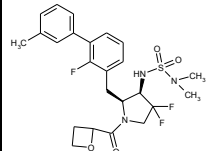
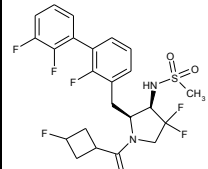
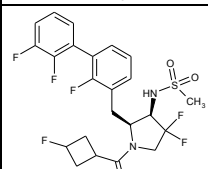
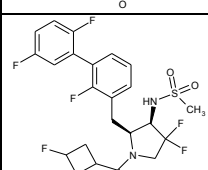
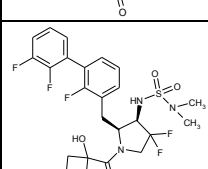
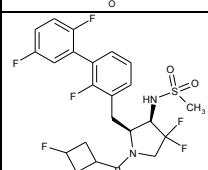
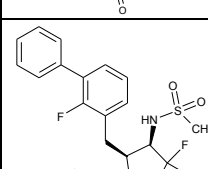
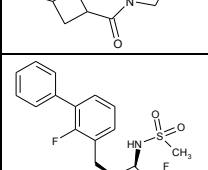
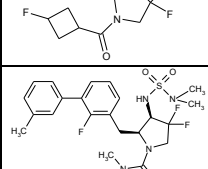
393	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			501,2
394	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			529,1
395	N-[(2S,3R,4S)-2-[(1,1'-біфеніл)-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			431,1
396	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(3',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			467,0
397	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2',3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			467,0
398	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2',5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			467,0
399	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			449,1
400	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			451,1

401	N-{(2S,3R,4S)-1-(біцкло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			475,0
402	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2S)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}етансульфонамід			479,0
403	N-{(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл}етансульфонамід			479,0
404	(2S,3R,4S)-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			452,0
405	N-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			464,0
406	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			465,0
407	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(3'-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			465,0
408	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			484,0

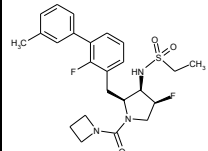
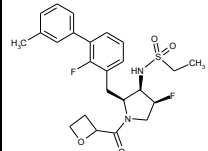
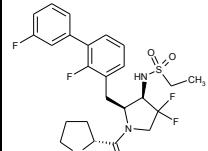
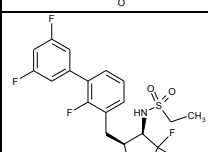
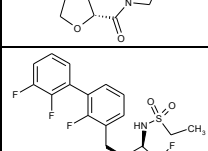
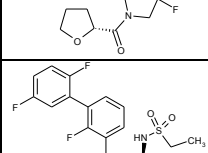
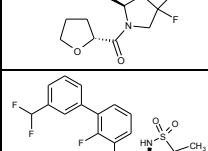
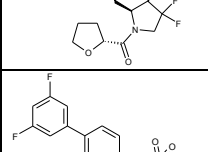
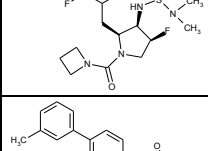
409	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			484,0
410	(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			484,0
411	(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			484,0
412	(2S,3R,4S)-2-[(2,4'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4-фтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			470,0
413	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід			479,0
414	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			515,0
415	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			515,0
416	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл]етансульфонамід			515,0
417	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]етансульфонамід			493,0

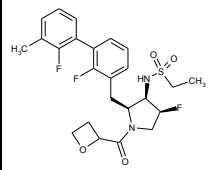
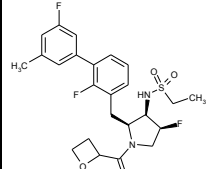
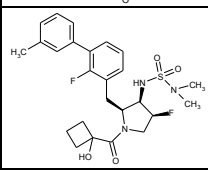
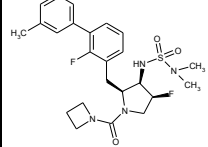
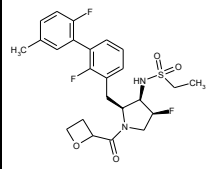
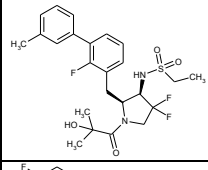
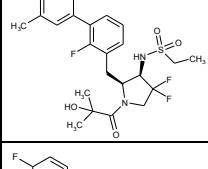
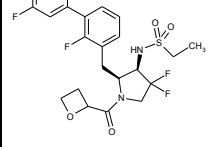
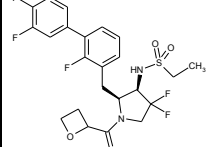
418	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			511,0
419	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			511,0
420	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			511,0
421	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			483,0
422	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			498,9
423	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 мм, 3 мкм), рухома фаза : вода/ацетонітрил (включаючи 0,05 %ТФО)			516,9
424	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			544,9

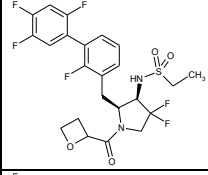
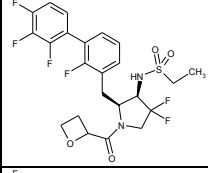
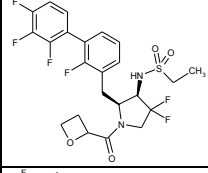
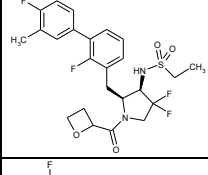
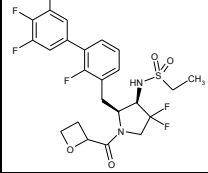
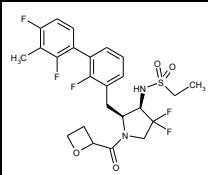
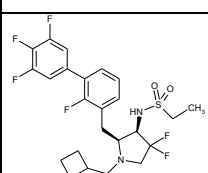
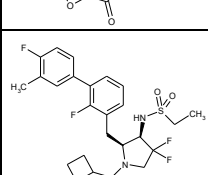
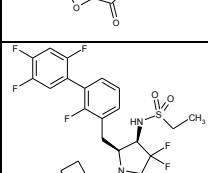
425	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл) аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			496,0
426	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}циклопропансульфонамід			508,0
427	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			526,0
428	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			509,0
429	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			509,0
430	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл] циклопропансульфонамід			523,0
431	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1r,3S)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід			518,8
432	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід з меншим часом утримання			512,0
433	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-((1s,3R)-3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід			518,9

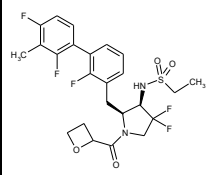
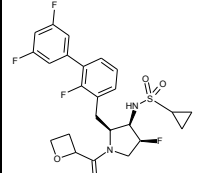
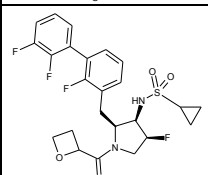
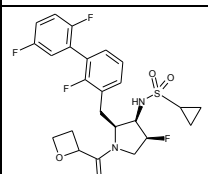
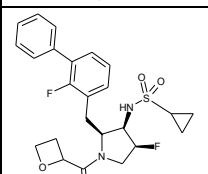
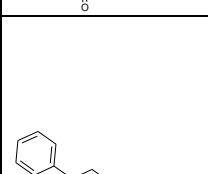
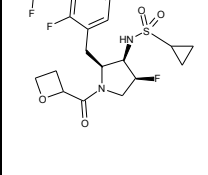
434	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід з більшим часом утримання			512,0
435	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід з більшим часом утримання			518,8
436	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід з меншим часом утримання			518,9
437	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід з більшим часом утримання			518,8
438	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			547,9
439	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл} метансульфонамід з меншим часом утримання			518,9
440	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з більшим часом утримання			482,9
441	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід з меншим часом утримання			482,9
442	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			499,0

443	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			511,0
444	N'-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл}етансульфонамід			514,0
445	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			515,0
446	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			515,0
447	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(етансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			501,9
448	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3',5'-диметил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			525,0
449	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 мм, 3 мкм), рухома фаза : вода/ацетонітрил (включаючи 0,05 %ТФО)			517,0
450	N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}етансульфонамід			500,2

451	N-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			478,3
452	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			479,2
453	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			515,2
454	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
455	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
456	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
457	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксолан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			547,2
458	N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			515,2
459	(2S,3R,4S)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			481,3

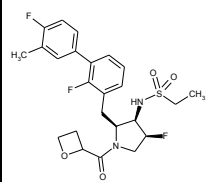
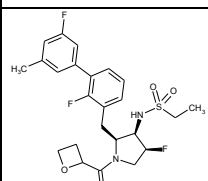
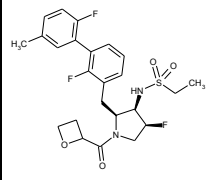
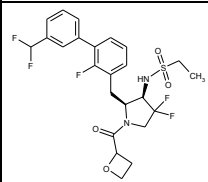
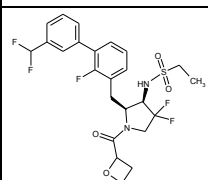
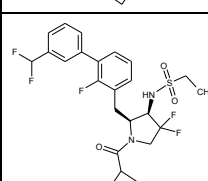
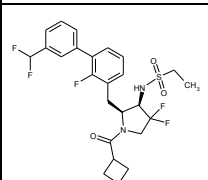
460	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			497,2
461	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			497,2
462	N'-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			508,2
463	N'-[(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			493,3
464	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			497,2
465	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-гідрокси-2-метилпроаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			499,2
466	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпроаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			517,1
467	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',4'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			517,2
468	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',4'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			519,2

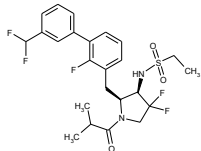
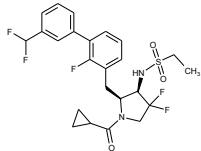
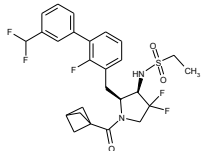
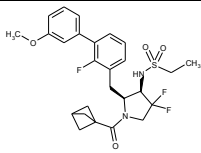
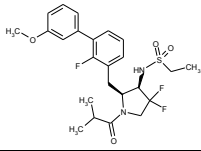
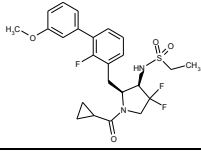
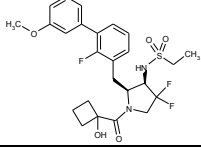
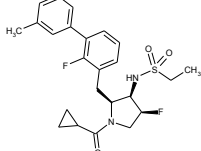
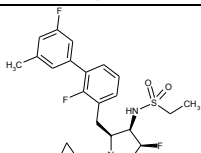
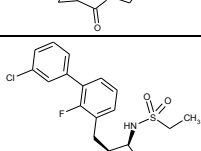
469	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4',5'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			535,1
470	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3',4'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			537,1
471	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3',4'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			537,1
472	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			515,2
473	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',4',5'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			535,1
474	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			533,2
475	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',4',5'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			535,2
476	N-[(2S,3R)-2-[(2,4'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			515,2
477	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4',5'-тетрафтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			537,2

478	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання			533,2
479	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,2
480	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,2
481	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			513,2
482	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			477,2
483	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R,4S)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання за ВЕРХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 ммл, 3 мкм), рухома фаза : вода/ацетонітрил (включаючи 0,05 %ТФО)			495,2
484	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			491,2

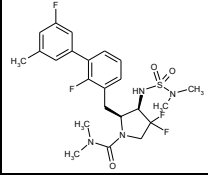
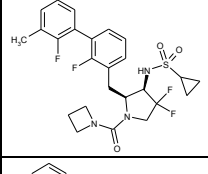
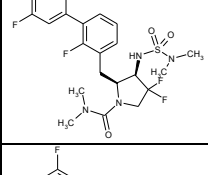
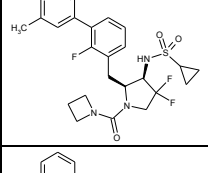
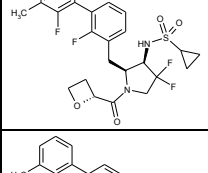
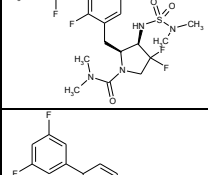
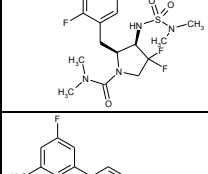
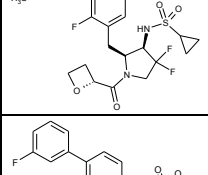
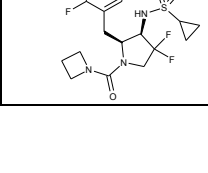
485	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			511,1
486	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			509,2
487	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			509,2
488	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з меншим часом утримання			509,2
489	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			491,2
490	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			509,2
491	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			509,2
492	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-5'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			509,1

493	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,3,5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,1
494	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',3'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,1
495	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			513,2
496	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			477,2
497	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід з більшим часом утримання			511,1
498	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			479,2
499	N-[(2S,3R,4S)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання			497,2

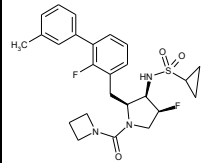
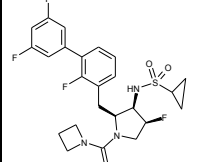
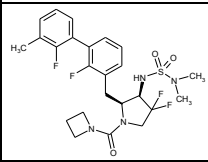
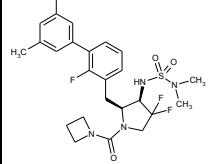
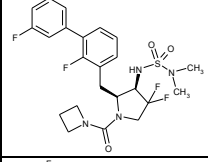
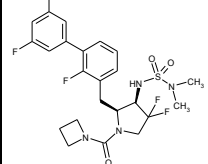
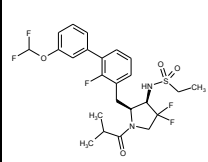
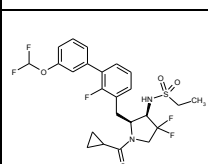
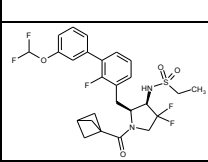
500	N-[(2S,3R,4S)-2- -[(2,4'-дифтор-3'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фтор-1- (оксетан-2-карбоніл)піролідин-3- іл]етансульфонамід отриманий з N- [(2S,3R,4S)-2- [3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4-фтор-1- (оксетан-2-карбоніл)піролідин-3- іл]етансульфонамід з більшим часом утримання за ВЕРХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 ммл, 3 мкм), рухома фаза : вода/ацетонітрил (включаючи 0,05 %ТФО)			497,2
501	N-[(2S,3R,4S)-2- [(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3- іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2- карбоніл)піролідин-3-іл] етансульфонамід з більшим часом утримання			497,2
502	N-[(2S,3R,4S)-2- [(2,2'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3- іл)метил]-4-фтор-1-(оксетан-2- карбоніл)піролідин-3-іл] етансульфонамід з більшим часом утримання			497,2
503	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(диформетил)-2- фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил] -4,4-дифтор-1-(оксетан-2- карбоніл)піролідин-3-іл] етансульфонамід з більшим часом утримання			533,1
504	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(диформетил)-2- фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил] -4,4-дифтор-1-(оксетан-2- карбоніл)піролідин-3-іл] етансульфонамід з меншим часом утримання			533,2
505	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(диформетил)-2- фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл] метил]-4,4-дифтор-1- (3-фторциклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл] етансульфонамід з більшим часом утримання			547,2
506	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(диформетил)-2- фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл] метил]-4,4-дифтор-1- (3-фторциклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл] етансульфонамід з меншим часом утримання			547,2

507	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			519,2
508	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			517,1
509	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			543,2
510	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			523,2
511	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			499,1
512	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			497,2
513	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			527,2
514	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід			463,2
515	N-[(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			481,2
516	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			483,2

517	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,5'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			501,1
518	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}етансульфонамід			467,1
519	N-{(2S,3R,4S)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4-фторпіролідін-3-іл}етансульфонамід			481,1
520	N-[(2S,3R,4S)-2-[(3'-хлор-2,2'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(циклопропанкарбоніл)-4-фторпіролідін-3-іл]етансульфонамід			501,1
521	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			514,2
522	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			514,2
523	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			500,2
524	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксамід			518,2
525	N-{(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}циклопропансульфонамід			530,1

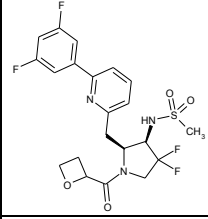
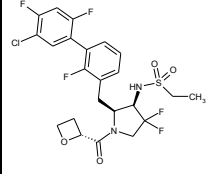
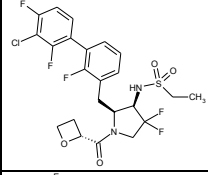
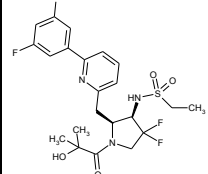
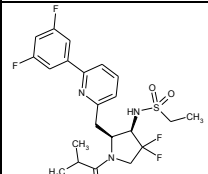
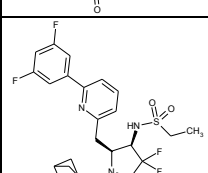
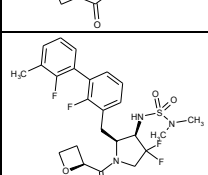
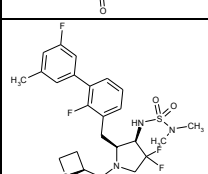
526	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			517,2
527	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			526,1
528	(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			503,2
529	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			526,2
530	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			527,2
531	(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			517,2
532	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-N,N-диметил-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксамід			521,2
533	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			527,1
534	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			512,2

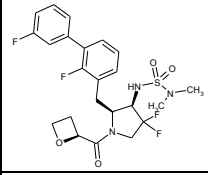
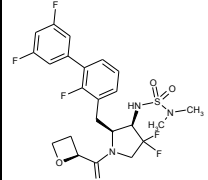
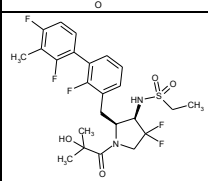
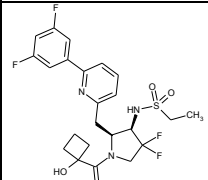
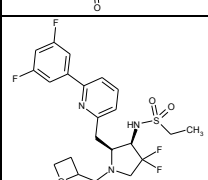
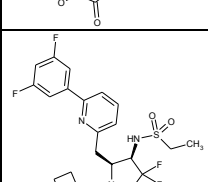
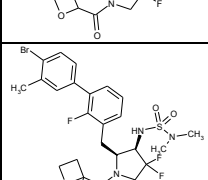
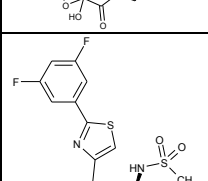
535	N-[(2S,3R,4S)-2-[[3'-(дифторметил)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід отриманий з N-[(2S,3R,4S)-2-[[3-хлор-2-фторфеніл]метил]-4-фтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання з використанням ВЕРХ (колонка : L-Колонка2 ODS (3,0 мм в.д. ×50 ммл, 3 мкм), рухома фаза : вода/ацетонітрил (включаючи 0,05 %ТФО)			515,1
536	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			493,2
537	N-[(2S,3R,4S)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			505,3
538	(2S,3R,4S)-3-[(циклопропансульфоніл)-аміно]-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			478,2
539	N'-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			530,2
540	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			530,2
541	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			516,2
542	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			534,1

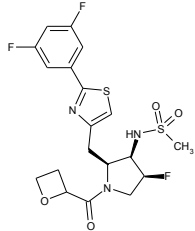
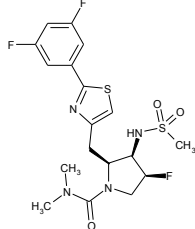
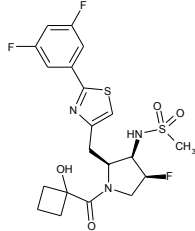
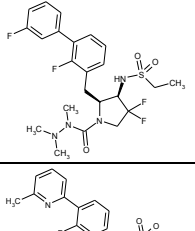
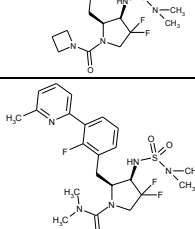
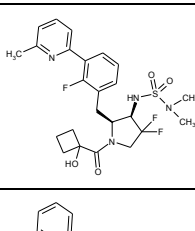
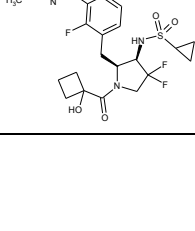
543	N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)циклопропансульфонамід			490,1
544	N-((2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)циклопропансульфонамід			512,2
545	N'-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			529,2
546	N'-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			529,2
547	N'-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			515,2
548	N'-((2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл)-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			533,2
549	N-[(2S,3R)-2-[[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			535,1
550	N-[(2S,3R)-1-(циклопропанкарбоніл)-2-[[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			533,2
551	N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			559,2

552	N-[(2S,3R)-2-[(3'-(диформетокси)-2-фтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		563,1
553	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,4'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2S)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		535,0
554	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,4'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-((2R)-оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		535,1
555	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4'-трифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання		533,1
556	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)-2-[(2,2',4'-трифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання		533,1
557	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(4'-бром-2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід		564,0
558	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з більшим часом утримання		529,1
559	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(3-фторциклобутан-1-карбоніл)-2-[(2-фтор-3'-метокси[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід з меншим часом утримання		529,1
560	N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		455,1

561	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			490,1
562	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			502,1
563	N-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			527,1
564	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			527,1
565	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			530,1
566	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-бром-2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			608,0
567	N-[(2SR, 3RS)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			488,1
568	rac-N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]метансульфонамід			498,2

569	[(2SR, 3RS)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідин-3-іл]метансульфонамід			488,1
570	N-[(2S,3R)-2-[(5'-хлор-2,2',4'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			553,1
571	N-[(2S,3R)-2-[(3'-хлор-2,2',4'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід			553,0
572	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			504,1
573	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноіл)піролідин-3-іл]етансульфонамід			488,1
574	rac-N-[(2S,3R)-1-(біцикло[1,1,1]пентан-1-карбоніл)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифторпіролідин-3-іл]етансульфонамід			512,1
575	N'-[(2S,3R)-2-[(2,2'-дифтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			530,2
576	N'-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор-5'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			530,1

577	N'-{(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			516,1
578	N'-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-[(2S)-оксетан-2-карбоніл]-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			534,1
579	N-{(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)-2-[(2,2',4'-трифтор-3'-метил [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідін-3-іл}етансульфонамід			535,1
580	rac-N-[(2S,3R)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			516,1
581	N-[(2SR, 3RS)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			502,1
582	N-[(2SR, 3RS)-2-[[6-(3,5-дифторфеніл)піридин-2-іл]метил]-4,4-дифтор-1-(оксетан-2-карбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			502,1
583	N'-[(2S,3R)-2-[(4'-бром-2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			602,1
584	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4-фтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноіл)піролідін-3-іл]метансульфонамід			478,1

585	rac-N-[(2S,3R,4S)-1-(циклобутанкарбоніл)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4-фторпіролідін-3-іл]метансульфонамід			474,1
586	rac-(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4-фтор-3-[(метансульфоніл)аміно]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			463,1
587	rac-N-[(2S,3R,4S)-2-[[2-(3,5-дифторфеніл)-1,3-тіазол-4-іл]метил]-4-фтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]метансульфонамід			490,0
588	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(триметилгідразинкарбоніл)піролідін-3-іл]етансульфонамід			517,0
589	N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			512,0
590	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамоїл)аміно]-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід			500,0
591	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			527,0
592	N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідін-3-іл]циклопропансульфонамід			523,9

593	N-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]циклопропансульфонамід			509,0
594	(2S,3R)-3-[(циклопропансульфоніл)аміно]-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			497,0
595	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід		HCl	500,2
596	(2S,3R)-3-[(диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(5-метилпіридазин-3-іл)феніл]метил]-N,N-диметилпіролідин-1-карбоксамід			501,2
597	N'-[(2S,3R)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(5-метилпіридазин-3-іл)феніл]метил]піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			513,2
598	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(5-метилпіридазин-3-іл)феніл]метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			528,2
599	N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор [1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(триметилгідразинкарбоніл)піролідин-3-іл]етансульфонамід		HCl	517,2
600	N'-[(2S,3R)-2-[[3-(6-етилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			540,9
601	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(5-фтор-6-метилпіридин-2-іл)феніл]метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			544,9

602	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2- {[2-фтор-3-(3-фтор-6-метилпіридин-2- іл)феніл]метил}-1-(1-гідроксициклобутан- 1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N- диметилсірчаної кислоти діамід			544,9
603	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2- {[2-фтор-3-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл] метил}-1-(1-гідроксициклобутан-1- карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N- диметилсірчаної кислоти діамід			532,9
604	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2- ([2-фтор-3-[6-(трифторметил) піридин-2-іл]феніл]метил)-1-(1- гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			580,9
605	N'-[(2S,3R)-2- ([3-[6-(диформетил) піридин-2-іл]-2-фторфеніл]метил)-4,4- дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1- карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N- диметилсірчаної кислоти діамід			562,9
606	N'-[(2S,3R)-2- {[3-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-2- фторфеніл]метил}-4,4-дифтор-1-(1- гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			540,9
607	етил 2-[3- ([3- (диметилсульфамойл)аміно]-4,4- дифторпіролідин-2-іл)метил)-2- фторфеніл]-1,3-оксазол-4-карбоксилат			577,2
608	N'-[(2S,3R)-2- [3-хлор-2-фторфеніл]метил]-4,4- дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1- карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N- диметилсірчаної кислоти діамід			468,1
609	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2- ([2-фтор-3-[4-(гідроксиметил)-1,3- оксазол-2-іл]феніл]метил)-1-(1- гідроксициклобутан-1-карбоніл) піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід			532,9
610	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор -2- ([2-фтор-3-(4-метил-1,3-оксазол-2- іл)феніл]метил)-1-(1- гідроксициклобутан-1- карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N- диметилсірчаної кислоти діамід			517,2

611	N'-[(2S,3R)-2-[[3-(5-хлор-2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		567,1
612	N'-[(2S,3R)-4,4-дифтор-2-[[2-фтор-3-(2-метил-1,3-оксазол-4-іл)феніл]метил]-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		517,2
613	N'-[(2S,3R)-2-[[3-(5-хлор-2-метил-1,3-оксазол-4-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		551,1
614	N'-[(2S,3R)-2-[[3-(4-етил-6-метилпіридин-2-іл)-2-фторфеніл]метил]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-3-іл]-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід		555,1
615	N-[(2S,3R)-2-[[3-(3'-хлор-2,4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-[(2R)-оксетан-2-карбоніл]піролідин-3-іл]етансульфонамід		553,0
616	[3-((2S,3R)-3-[(N,N-диметилсульфамойл)аміно]-4,4-дифтор-1-(1-гідроксициклобутан-1-карбоніл)піролідин-2-іл)метил]-2-фторфеніл]боронова кислота		480,16

Таблиця 1-21

Експериментальний Приклад 1: Одержання клітини, яка стабільно експресує людський орексиновий рецептор типу 2 (hOX2R)

Для одержання клону клітини, що стабільно експресує людський орексиновий рецептор типу 2, кДНК людського орексинового рецептора типу 2 вводили в плазмідний вектор pcDNA3.1 (+) (Invitrogen), та клонували плазмідну ДНК для експресії людського орексинового рецептора типу 2 (pcDNA3.1 (+)/hOX2R). Плазмідну ДНК вводили в клітину CHO-dhfr методом електропорації, та клони клітин, які експресують людський орексиновий рецептор типу 2 були отримані методом серійних розведень з використанням резистентності до лікарського засобу G418 як селективного маркеру.

Експериментальний Приклад 2: Вимірювання агоністичної активності орексинового рецептору типу 2.

Клітини CHO, що примусово експресують людський рецептор OX2, висівають у кожну лунку чорного планшета з прозорим дном на 384 лунки (BD Falcon) з 7500 клітин/лунка та культивують протягом одного дня в інкубаторі 5 % CO₂ при 37 °C. CHO Після видалення середовища з клітинного планшета додавали аналітичний буфер А, що містить індикатор кальцію (HBSS (Thermo Fisher Scientific), 20 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific), 0,1 % BSA (Sigma-Aldrich), 2,5 мкг/мл Fluo-4 AM (DOJINDO Chemical), 0,08 % Pluronic F127 (DOJINDO Chemical), 1,25 mM пробенециду (DOJINDO Chemical)) в кількості 30 мкл/лунка. Планшет витримували протягом 30 хв у інкубаторі 5 % CO₂ при 37 °C, та потім витримували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Досліджувану сполуку, одержану шляхом розведення аналітичним буфером В (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1 % BSA), додавали по 10 мкл/лунка, та значення флуоресценції вимірювали FDSSμCELL (Hamamatsu Photonics KK) кожну секунду протягом 1 хв, а потім кожні дві секунди

- протягом 1 хв 40 сек. Активність (%) досліджуваної сполуки розраховували, виходячи з того, що зміна значення флуоресценції при додаванні ДМСО замість досліджуваної сполуки становила 0 % інгібування, та зміна значення флуоресценції коли орексин А (людський) (PEPTIDE INSTITUTE, INC.) додавали в кінцевій концентрації 10 нМ становила 100 % інгібування.
- 5 Активність кожної сполуки в концентрації 3 мкМ були показані в Таблиці 2. Як чітко видно з результатів, сполука за представленим винаходом, як було показано, має агоністичну активність щодо людського орексинового рецептора типа 2.

Таблиця 2-1

Досліджувана сполука	активність агоніста OX2R (3 мкМ, %)
1	100
2	106
3	106
4	101
5	117
7	101
8	99
11	85
13	93
21	102
23	100
25	108
26	100
35	96
44	98
45	98
46	102
50	99
51	99
52	100
56	95
65	100
66	104
67	111
68	106
73	104
76	98
77	95
78	93
79	102

Таблиця 2-2

Досліджувана сполука	активність агоніста OX2R (3 мкМ, %)
81	95
87	93
88	98
91	94
92	99
93	98
94	99
97	90
98	91
105	99
106	97
116	86

121	94
122	89
124	89
129	92
131	94
133	96
136	87
138	97
139	93
144	88
145	99
146	92
147	91
162	92
163	105
166	98
171	99
174	90

Таблиця 2-3

Досліджувана сполука	активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
175	95
202	94
204	89
205	91
207	88
210	95
211	94
212	96
216	95
217	96
220	90
222	97
225	96
226	100
228	99
231	95
236	100
238	98
239	102
245	94
248	90
249	90
250	96
251	91
257	96
259	96
263	103
264	98
265	96
266	83

Таблиця 2-4

Досліджувана сполука	активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
267	92
268	94
272	88
273	83
274	93
275	85
276	88
277	94
282	96
283	93
284	92
285	98
287	94
289	80
291	90
292	87
293	83
294	96
295	95
296	96
297	95
298	96
302	85
304	99
305	103
306	89
307	100
308	94
314	109
316	101

Таблиця 2-5

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
323	92
324	91
328	86
329	88
330	98
332	95
333	78
344	102
345	92
346	93
347	102
348	103
349	98
356	97
365	93
366	96
368	95
369	85
370	91

371	94
372	89
373	88
374	93
375	91
376	99
377	95
378	106
379	93
380	93
381	95

Таблиця 2-6

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
382	102
383	94
384	98
385	95
387	85
388	89
389	89
391	92
392	97
393	94
394	86
408	88
409	92
413	99
414	95
415	107
416	101
422	102
423	90
424	95
425	95
426	90
427	99
428	100
430	96
431	106
432	95
433	101
434	101
435	88

Таблиця 2-7

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
436	92
437	84
438	95
439	93
440	94
441	93
442	96

443	90
444	98
447	95
450	86
451	82
453	85
454	84
455	85
456	77
457	80
458	84
459	78
462	78
463	79
465	106
466	103
467	105
468	102
469	91
470	103
471	94
472	95
473	97

Таблиця 2-8

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
474	96
475	100
476	100
477	96
478	103
479	93
480	101
481	104
482	100
483	108
484	90
485	93
486	88
487	95
488	95
489	92
490	93
491	93
492	90
493	95
494	96
495	92
496	95
497	91
498	99
499	96
500	98
501	96
502	96

503	89
-----	----

Таблиця 2-9

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
504	90
505	88
506	100
507	97
508	96
509	85
510	97
511	98
512	95
513	97
514	95
515	98
516	102
517	100
518	98
519	98
520	94
521	97
522	97
523	86
524	87
525	85
526	83
527	95
528	83
529	95
530	94
531	95
532	96
533	101

Таблиця 2-10

Досліджувана сполука	Активність агоніста OX2R (3 мкм, %)
534	98
535	102
536	98
537	100
538	106
539	101
540	100
541	100
542	100
543	99
544	90
545	93
546	96
547	98
548	94
549	94
550	93

551	93
552	94

Експериментальний приклад 3: Оцінка стабільності в мікосомі людини

Мікосоми печінки людини були придбані у Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Суміш для інкубування складалася з мікосом в 50 ммоль/л $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$ фосфатного буфера (pH 7,4) та 1 ммоль/л досліджуваної сполуки. Концентрація мікосомального протеїна становила 0,2 мг/мл. NADPH-генеруючу систему (5 ммоль/л MgCl_2 , 5 ммоль/л глюкозо-6-фосфату, 0,5 ммоль/л бета-NADP+ та 1,5 одиниць/мл глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) додавали до суміші для інкубування з половиною об'єму реакційної суміші для ініціації ферментативної реакції. Реакцію зупиняли через 15 та 30 хвилин після початку реакції шляхом змішування реакційної суміші з ацетонітрилом, з подальшим центрифугуванням при 2500 обертах на хвилину протягом 10 хв. Супернатант піддавали аналізу РХ/МС/МС. Константа швидкості метаболізму розраховувалась як нахил графіку концентрація - час. Внутрішній метаболічний кліренс in vitro був розрахований шляхом поділу початкової константи швидкості метаболізму на мікосомальний протеїн в суміші для інкубування. Результати є представленими в таблиці 3.

Таблиця 3

Досліджувана сполука	Кліренс (мкл/хв./мг)
1	75
2	40
3	-3
5	12
56	135
66	61
67	4
87	9
91	65
94	44
144	13
146	83
225	60
236	67
302	3
375	35
380	39
433	16

Експериментальний приклад 4: Оцінка ефектів посилення неспання у яванських макак

Ефекти посилення неспання оцінювали шляхом вимірювання електроенцефалограми (EEG), електроміограми (EMG) та електроокулограми (EO) у яванських макак. Під ізофлурановою анестезією (1-5 %, Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan), самцям яванських макак (віком 3-5 років, Hamri Co., Ltd., Ibaraki, Japan) імплантуються радіо-телеметричні передавачі (TL10M3-D70-EEE, Data Sciences International Inc., MN, USA). Електроди EEG прикріплювали до черепа EEG у тім'яній зоні. Електроди EMG імплантували в спинні шийні м'язи. Після операції, кожній макаці давали пеніцилін (100 000 одиниць/ голова, в.м. (внутрішньом'язово), Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Tokyo, Japan), бупренорфін (0,02 мг/кг, в.м., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) та преднізолон (1 мг/кг, п.ш. (підшкірно), Kyoritsu Seiyaku Co., Ltd., Tokyo, Japan) щодня протягом одного тижня. Після того, як щонайменше протягом 1-місячного періоду відновлення в домашніх клітках, мавпи привчалися до знаходження камері, розташованій в звукопроникному, електрично екранованій кімнаті. Сигнали EEG та EMG були записані з використанням телеметричної системи (програмного забезпечення Dataquest ART, Data Sciences International Inc., MN, USA), та сигнали аналізували з використанням програмного забезпечення SleepSign (Kissei Comtec Co., Ltd., Nagano, Japan). Після підтвердження довгого сну в експериментальній кімнаті, тварин використовували для перевірки пробуджуючого ефекту сполук.

Перорально досліджувані сполуки (3 або 10 мг/кг) суспендували в 0,5 % метилцелюлозному водному розчині, або носій (тобто, 0,5 % метилцелюлозний водний розчин) вводили перорально

(п.о.) макакам за датчиком часу 12 (ZT12) в об'ємі 5 мл/кг маси тіла в перехресній схемі дизайну або попередній схемі дизайну (n=1-4). EEG та EMG записи здійснювали протягом 4 год. після введення сполуки. Час, проведений в стані неспання протягом 4 годин після введення (% від лікування носієм) розраховували з використанням SleepSign. Результати представлені в Таблиці 4.

Парентеральні досліджувані сполуки (0,1 або 0,3 мг/кг) розчиняли в змішаному розчині, який містить 5 % ДМСО, 5 % Cremophor EL, 20 % ПЕГ400 та 70 % soluplus (1 % (мас./об.)), або носій (тобто, змішаний розчин, який містить 5 % ДМСО, 5 % Cremophor EL, 20 % ПЕГ400 та 70 % soluplus (1 % (мас./об.))) вводили підшкірно (п.ш.) мавпам при ZT12 в об'ємі 0,5 мл/кг маси тіла в попередній схемі дизайну (n=1-2). EEG та EMG записи здійснювали протягом 4 год. після введення сполуки. Час, проведений в стані неспання, протягом 4 годин після введення (% від лікування носієм) розраховували з використанням SleepSign. Результати є представленими в Таблиці 5.

Таблиця 4

Приклад №	Доза (мг/кг)	Час, проведений в стані неспання (% від лікування носієм) (Середнє)
1	3	233,91
2	3	599,68
3	3	612,62
5	10	411,70
56	3	417,22
66	3	463,00
67	3	355,56
87	3	832,34
91	10	548,00
94	3	441,88
144	3	649,41
146	3	426,26
225	3	317,65
236	10	716,00
302	10	287,88
375	3	396,49
380	3	483,53
433	3	727,27

Таблиця 5

Приклад №	Доза (мг/кг)	Час, проведений в стані неспання (% від лікування носієм) (Mean)
443	0,1	532,00
450	0,3	813,51
451	0,1	225,10
459	0,3	431,39
462	0,3	365,46
463	0,1	483,15
542	0,3	505,45

Як чітко видно з Таблиці 4 та Таблиці 5, досліджувані сполуки за представленим винаходом збільшували час, проведений в стані неспання, в порівнянні з групою в яванських макак, яку лікували носієм. Іншими словами, дані сполуки, як було показано, є ефективними для терапевтичного лікування нарколепсії.

Приклад препарату 1 (одержання капсули)

1) сполука з Приклада 1	30 мг
2) кристалічна целюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) магнію стеарат	1 мг
всього	60 мг

1), 2), 3) та 4) змішують та заповнюють в желатинову капсулу.

Приклад препарату 2 (одержання таблетки)

1) сполука з Приклада 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурудзяний крохмаль	15 г
4) кальцію карбоксиметилцелюлоза	44 г
5) магнію стеарат	1 г
1000 таблеток	140 г
загалом	

Загальну кількість 1), 2), 3) та 30 г 4) змішують з водою, висушують в вакуумі та просівають. Просіяний порошок змішують з 14 г - 4) та 1 г - 5), та суміш пресують з використанням таблеткової машини. Таким чином, отримують 1000 таблеток, які містять 30 мг сполуки з Приклада 1 на таблетку.

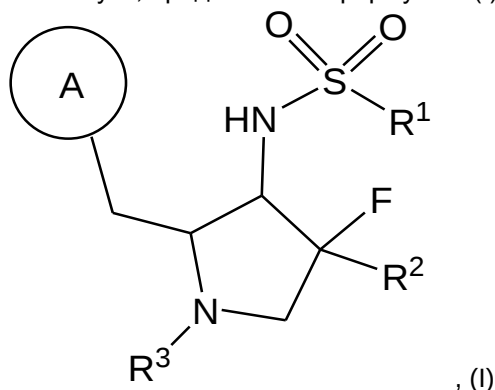
Промислова придатність

Сполука за представленим винаходом має агоністичну активність щодо орексинового рецептора типу 2, та є прийнятною як агент для профілактики або лікування нарколепсії.

Дана заявка ґрунтується на патентній заявці No. 2019-015488, поданій 31 січня, 2019 в Японії, зміст яких є включеними в повному обсязі в даний документ.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (I):



в якій

R¹ являє собою:

- (1) C₁₋₆-алкільну групу,
- (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіногрупу, або
- (3) C₃₋₆-циклоалкільну групу;

R² являє собою:

- (1) атом водню або
- (2) атом фтору;

R³ являє собою:

- (1) C₁₋₆-алкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами,
- (2) C₃₋₁₀-циклоалкілкарбонільну групу, де C₃₋₁₀-циклоалкільний фрагмент C₃₋₁₀-циклоалкілкарбонільної групи є необов'язково місточковий і циклоалкільна частина групи є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з:

(a) атома галогену та

(b) гідроксигрупи,

(3) від 3- до 8-членну неароматичну гетероциклікарбонільну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома кисню та атома сірки, або

(4) моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїльну групу; та

кільце A являє собою бензольне кільце, додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з:

(i) атома галогену та

(ii) необов'язково галогенованої C₁₋₆-алкільної групи, та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену, або її сіль;

при цьому сполука, представлена формулою (I), є агоністом орексинового рецептора типу 2.

2. Сполука або сіль за п. 1, в якій

R¹ являє собою:

(1) C₁₋₆-алкільну групу або

5 (2) моно- або ді-C₁₋₆-алкіламіногрупу;

R² являє собою:

(1) атом водню або

(2) атом фтору;

R³ являє собою:

10 (1) C₁₋₆-алкілкарбонільну групу, необов'язково заміщену від 1 до 3 гідроксигрупами,

(2) від 3- до 8-членну моноциклічну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, або

(3) моно- або ді-C₁₋₆-алкілкарбамоїлну групу; та

кільце А являє собою бензольне кільце,

додатково заміщене однією C₆₋₁₄-арильною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3

15 замісниками, вибраними з:

(i) атома галогену та

(ii) C₁₋₆-алкільної групи, та

необов'язково додатково заміщене від 1 до 3 атомами галогену.

20 3. Сполука, яка являє собою N'-{(2S,3R,4S)-1-(азетидин-1-карбоніл)-4-фтор-2-[(2-фтор-3'-метил[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-N,N-диметилсірчаної кислоти діамід або його сіль, при цьому сполука є агоністом орексинового рецептора типу 2.

4. Сполука, яка являє собою N-[(2S,3R)-2-[(2,3'-дифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]-4,4-дифтор-1-(2-метилпропаноїл)піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль, при цьому сполука є агоністом орексинового рецептора типу 2.

25 5. Сполука, яка являє собою N-[(2S,3R)-4,4-дифтор-1-(2-гідрокси-2-метилпропаноїл)-2-[(2,3',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-3-іл)метил]піролідин-3-іл]етансульфонамід або його сіль, при цьому сполука є агоністом орексинового рецептора типу 2.

6. Сполука або сіль за будь-яким одним з пп. 1-5 для застосування у виробництві лікарського засобу для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії.

30 7. Лікарський засіб, який містить сполуку або сіль за будь-яким одним з пп. 1-5, при цьому лікарський засіб являє собою агоніст орексинового рецептора типу 2.

8. Лікарський засіб за п. 7 для застосування як агента для профілактики або лікування нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії, синдрому апное сну, синдрому нарколепсії, що супроводжується симптомами, схожими на нарколепсію, синдрому гіперсомнії, що супроводжується денною гіперсомнією, хвороби Альцгеймера, ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, серцевої недостатності, захворювання, пов'язаного з втратою кісткової маси, сепсису, порушення свідомості та побічних ефектів та ускладнень внаслідок анестезії.

35 9. Лікарський засіб за п. 7 для застосування як антагоніста анестетика.

10. Лікарський засіб за п. 7 для застосування як агента для профілактики або лікування нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії або синдрому апное сну.

40 11. Лікарський засіб за п. 7 для застосування як агента для профілактики або лікування нарколепсії.

12. Застосування лікарського засобу за п. 7 як агоніста орексинового рецептора типу 2.

45 13. Застосування лікарського засобу за п. 7 для виробництва агента для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії, синдрому апное сну, синдрому нарколепсії, що супроводжується симптомами, схожими на нарколепсію, синдрому гіперсомнії, що супроводжується денною гіперсомнією, хвороби Альцгеймера, ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, серцевої недостатності, захворювання, пов'язаного з втратою кісткової маси, сепсису, порушення свідомості та побічних ефектів та ускладнень внаслідок анестезії.

50 14. Застосування лікарського засобу за п. 7 для виробництва агента для застосування як антагоніста анестетика.

15. Застосування лікарського засобу за п. 7 для виробництва агента для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії або синдрому апное сну.

55 16. Застосування лікарського засобу за п. 7 для виробництва агента для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії.

17. Застосування сполуки або солі за будь-яким одним з пп. 1-5 для виробництва агента для застосування в профілактиці або лікуванні нарколепсії.

18. Застосування сполуки або солі за будь-яким одним з пп. 1-5 для виробництва агента для застосування в профілактиці або лікуванні захворювання або розладу, асоційованого з орексиновим рецептором типу 2, де захворювання або розлад є вибраним з нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії, синдрому апное сну, синдрому нарколепсії, що супроводжується симптомами, схожими на нарколепсію, синдрому гіперсомнії, що супроводжується денною гіперсомнією, хвороби Альцгеймера, ожиріння, синдрому інсулінорезистентності, серцевої недостатності, захворювання, пов'язаного з втратою кісткової маси, сепсису, порушення свідомості та побічних ефектів та ускладнень внаслідок анестезії.
- 5 19. Застосування сполуки або солі за будь-яким одним з пп. 1-5 для виробництва агента для застосування як антагоніста анестетика.
- 10 20. Застосування за п. 18, де захворювання або розлад є вибраним з нарколепсії, ідіопатичної гіперсомнії, гіперсомнії або синдрому апное сну.