



(19) **UA** (11) **82 872** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200509353, 26.03.2004

(24) Дата начала действия патента: 26.05.2008

(30) Приоритет: 28.03.2003 US 60/458,638

(46) Дата публикации: 26.05.2008 C07D 285/14
20060101AFI20070115RHUA C07D 417/12
20060101ALI20070115RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US2004/009589, 20040326

(72) Изобретатель:

Эллисон Бретт, US,
Макати Лаура С., US,
Фуонг Виктор К., US,
Рабинович Майкл Х., US,
Шенкли Найджел П., GB

(73) Патентовладелец:

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗО[1,2,5]ТИАДИАЗОЛА

(57) Реферат:

Некоторые соединения
амидофенилсульфаниламинобензо[1,2,5]тиадизол
а, которые являются модуляторами ССК2, которые
полезны при лечении болезней, опосредованных
ССК2.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2008, N 10, 26.05.2008. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **82 872** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200509353, 26.03.2004

(24) Effective date for property rights: 26.05.2008

(30) Priority: 28.03.2003 US 60/458,638

(46) Publication date: 26.05.2008 C07D 285/14
20060101AFI20070115RHUA C07D 417/12
20060101ALI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/US2004/009589, 20040326

(72) Inventor:

Allison Brett D., US,
Mcatee Laura C., US,
Phuong Victor K., US,
Rabinowitz Michael H., US,
Shankley Nigel P., GB

(73) Proprietor:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BE

(54) **BENZO [1,2,5] THIADIAZOLE COMPOUNDS**

(57) Abstract:

Certain
amidophenyl-sulfanylamino-benzo[1,2,5]thiadiazole
compounds are CCK2 modulators useful in the
treatment of CCK2 mediated diseases.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2008, N 10, 26.05.2008.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **82 872** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200509353, 26.03.2004

(24) Дата набуття чинності: 26.05.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 28.03.2003 US 60/458,638

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 26.05.2008 C07D 285/14
20060101AFI20070115RHUA C07D 417/12
20060101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US2004/009589, 20040326

(72) Винахідник(и):

Еллісон Бретт, US,
Макаті Лаура С., US,
Фуонг Віктор К., US,
Рабіновітц Майкл Х., US,
Шенклі Найджел П., GB

(73) Власник(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(54) СПОЛУКИ БЕНЗО[1,2,5]ТІАДІАЗОЛУ

(57) Реферат:

Деякі сполуки
амідофенілсульфаніламінобензо[1,2,5]тіадіазолу,

що є модуляторами CCK2, які корисні при лікуванні
хвороб, опосередкованих CCK2.

Опис винаходу

Даний винахід забезпечує сполуки, які є модуляторами рецептора ССК2. Більш особливо, даний винахід забезпечує бензо[1,2,5]тіадіазоли, які є модуляторами рецептора ССК2, що корисні при лікуванні хворобливих станів, опосередкованих активністю рецептора ССК2.

Даний винахід відноситься до лігандів рецептора гастрину та холецистокініну (ССК). Винахід також відноситься до способів одержання таких лігандів та до сполук, які є корисними, як проміжні сполуки, в таких способах. Винахід, крім того, відноситься до фармацевтичних композицій, які містять такі ліганди, та до способів одержання таких фармацевтичних композицій.

Гастрини та холецистокініни являють собою структурно зв'язані нейропептиди, які існують в шлунково-кишковій тканині, гастрині та, у разі холецистокінінів, у центральній нервовій системі [J. H. Walsh, Gastrointestinal Hormones, L. R. Johnson, ed., Raven Press, New York, 1994, p.1].

Знайдено декілька форм гастрину, включаючи 34-, 17- та 14-амінокислотні види з мінімальним активним фрагментом, що є С-кінцевим тетрапептидом (TrpMetAspPhe-NH₂), який описано в літературі та який має повну фармакологічну активність [H.J. Tracy and R.A. Gregory, Nature (London), 1964, 204:935-938]. Багато робіт було приділено синтезу аналогів цього тетрапептиду (та N-захищених похідних Boc-TrpMetAspPhe-NH₂), намагаючись пояснити взаємозв'язок між структурою та активністю.

Природний холецистокінін являє собою 33 амінокислотний пептид (ССК-33), С-кінцеві 5 амінокислот якого ідентичні таким же амінокислотам гастрину. Також природно знайдений він являє собою С-кінцевий октапептид (ССК-8) ССК-33. Огляд рецепторів ССК, лігандів та їх активності може бути знайдений в [P. de Tullio et al. (Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000, 9 (1): 129-146)].

Гастрин та холецистокінін є ключовими регуляторами шлунково-кишкової функції. Крім того, холецистокінін є нейротрансмітером в мозку. Гастрин є одним з трьох первинних стимуляторів секреції шлункової кислоти. На додаток до сильного стимулювання шлункової кислоти, гастрин має трофічний ефект на шлунково-кишкову слизову оболонку та залучений, як трофічний гормон деяких аденокарцином, включаючи панкреатичні, колоректальні, стравохідні та малі клітини легені.

Холецистокінін стимулює моторику кишечника, стиснення жовчного міхура та секрецію панкреатичного ензиму, та відомо, що він має трофічні дії на підшлункову залозу, таким чином збільшуючи, зокрема, продукування панкреатичного ензиму. Холецистокінін також інгібує спорожнення шлунку та має різні впливи в центральній нервовій системі, включаючи регулювання апетиту та болю.

Гастрин діє на ССК2 (інакше відомі як рецептори гастрин/ССК-В), тоді як холецистокінін діє як на ССК2, так і на рецептори ССК1 (інакше відомі як рецептори холецистокінін/ССК-А). Сполуки, які зв'язуються з рецепторами холецистокініну та/або гастрину, важливі завдяки їх потенційному фармацевтичному використанню як антагоністів природних пептидів або міметиків природних пептидів, діючи як часткові або повні агоністи на рецепторах холецистокініну та/або гастрину. Селективний антагоніст рецептора гастрину ще не виробляється. Проте, деякі з них зараз випробовують в клінічних дослідженнях. JB95008 (гастразол) розроблений The James Black Foundation та Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC для потенційного лікування прогресуючого раку підшлункової залози (панкреатична аденокарцинома) та зараз знаходиться у Фазі II клінічних випробувань. ML Laboratories та Panos розробляють L-365,260 (Colycade), який знаходиться у Фазі II клінічних випробувань для знеболення. Інші потенційні показання включають порушення режиму харчування та рак. YF-476 (раніше YM-220), при об'єднаній розробці Yamanouchi та Ferring Research Institute, знаходиться у Фазі I клінічних випробувань для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GERD). У Фазі I випробувань Zeria Pharmaceutical досліджує Z-360, перорально прийнятну похідну 1,5-бензодіазепіну [WO-09825911], для потенційного лікування гастроудоденальних виразок та рефлюкських езофагітів. CR 2945 (ітриглумід), перорально активна похідна антранілової кислоти, вивчався Rotta у Фазі I випробувань для розладів тривоги, раку (особливо раку товстої кишки) та виразкової хвороби.

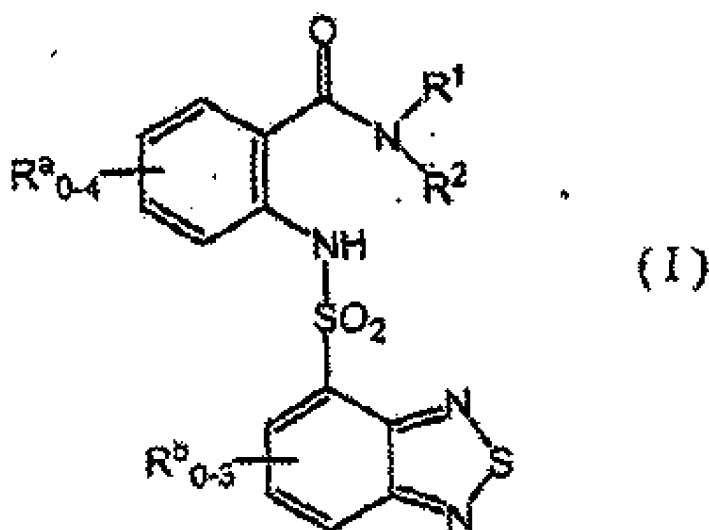
Гастримун, вакцина анти-гастрину Aphton Corporation, яка діє за допомогою хімічної нейтралізації гормону, знаходиться на пізніх стадіях клінічних випробувань для ракових показань, зокрема, пухлин підшлункової залози та шлунку.

На додаток до показань, описаних вище, антагоністи гастрину (ССК2) були запропоновані для наступних гастрин-пов'язаних розладів: шлунково-кишкових виразок, стравоходу Барету, антральної G клітинної гіперплазії, перніціозної анемії, синдрому Золінгер-Елісона та інші стани, для яких бажана знижена активність гастрину або знижена секреція кислоти.

Рецептори холецистокініну (ССК1) були показані для опосередкування холецистокінін-стимулюючих стиснень жовчного міхура, секреції панкреатичного ензиму, насиченості, інгібування спорожнення шлунку та регулювання перистальтики, показуючи ключову роль в об'єднаній фізіологічній шлунково-кишковій реакції на їжу. Крім того, очевидно, що рецептори холецистокініну опосередковують мітогенетичну дію холецистокініну на деякі аденокарциноми. Тому, селективні антагоністи рецептора холецистокініну, наприклад, девазепід (Merck), лорглумід (Rotta), 2-NAP (JBF), декслоксиглумід (Rotta) та лінтитрипт (Sanofi) були досліджені в клініці на потенційне використання при, зокрема, синдромі подразненої кишки, хронічних запорах, невиразкової диспепсії, гострих та хронічних панкреатитах, жовчної хвороби та раку підшлункової залози. Додаткові ролі рецепторів холецистокініну включають регулювання апетиту та метаболізму, показуючи потенційне терапевтичне використання при лікуванні розладів, таких як ожиріння та нервова анорексія. Інші можливі використання знаходяться в потенціалі наркотичної (наприклад, морфін) аналгезії та при лікуванні раку, особливо

підшлункової залози. Крім того, було заявлено, що ліганди для рецепторів холецистокініну/гастріну в мозку мають ансіолітичну активність, та передбачають, що антагоністи рецептора гастріну будуть діяти як неврологічні агенти у відношенні полегшення тривоги та пов'язаних неврозів та психозів.

Винахід розкриває сполуки формули (I):



в якій

R^1 та R^2 кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

- a) H, C_{1-7} алкіл, C_{2-7} алкеніл, C_{2-7} алкініл, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкеніл, бензо-конденсований C_{4-7} циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C_{3-7} циклоалкіл C_{1-7} алкіл,
- b) нафтил- (CR^s_2) -, бензоіл C_{0-3} алкіл- (CR^s_2) -, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f , феніл- (CR^s_2) -, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f ,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

c) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, де Ar^6 являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, де Ar^5 являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, >NH або $>NC_{1-4}$ алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)$ -, де Ar^{6-6} являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)$ -, де Ar^{6-5} являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, >NH або $>NC_{1-4}$ алкілу, та який містить O або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=,

d) C_{1-4} алкілO-та HSC_{1-4} алкіл,

де R^1 та R^2 не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з a) до g) заміщений 0, 1, 2, або 3 R^q ,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C_{1-4} алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, ді C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, HO- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілO- C_{1-4} алкіл, HS- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілS- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та C_{1-4} алкілS-

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C_{1-4} алкіл, трифторметил, аміно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, ді C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, HO- C_{1-4} алкіл, HS- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілS- C_{1-4} алкіл та феніл; або, альтернативно

R^1 та R^2 можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, необов'язково моно- або дизаміщений R^p ,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C_{1-4} алкіл, гідроксі C_{1-4} алкіл, феніл, моно-, ди- або три-галоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить O або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або $>NR^p$, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p ,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2, або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^P,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^P,

v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метано-піридо[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^P;

R^a незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, -OH, -OC₁₋₆алкіл, -OC₃₋₆циклоалкіл, -Ofеніл, -Обензил, -SH, -SC₁₋₆алкіл, -SC₃₋₆циклоалкіл, -Sфеніл, -Sбензил, -CN, -NO₂, -N(R^Y)R^Z (де R^Y та R^Z незалежно вибрані з H, C₁₋₄алкілу або C₁₋₆циклоалкілC₁₋₄алкілу), -(C-O)C₁₋₄алкіл, -SCF₃, галоген, -CF₃, -OCF₃ та -COOC₁₋₄алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R^a можуть бути взяті разом з вуглецькими приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₄алкіл та галоген;

та їх енантіомери, діастереомери, гідрати, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та амід.

Винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки, та способи використання таких композицій при лікуванні або попередженні хворобливих станів, опосередкованих активністю рецептора CCK2.

Переважно, R¹ та R² незалежно вибрані з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, індан-1-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-5-іл, циклобутилC₁₋₄алкіл, циклопентилC₁₋₄алкіл, циклогексилC₁₋₄алкіл, циклогептилC₁₋₄алкіл,

b) феніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-1,2,3 або 4-іл, необов'язково 5, 6, 7, 8 або 9 оксо заміщений, 5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1,2,3 або 4-іл, необов'язково 5, 6, 7 або 8 оксо заміщений, бензил, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-1,2,3 або 4-ілметил, необов'язково 5, 6, 7, 8 або 9 оксо заміщений, 5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1,2,3 або 4-ілметил, необов'язково 5, 6, 7 або 8 оксо заміщений, 1-фенілет-1-ил, бензгідріл, нафтилметил, бензоілметил, 1-бензоїлет-1-ил,

c) піридилметил, піразинілметил, піримідинілметил, піридазинілметил, хінолін-2,3 або 4-ілметил, ізохінолін-1,3 або 4-ілметил, хіназолін-2 або 4-ілметил, хіноксалін-2 або 3-ілметил,

d) фуранілметил, тіофенілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)піролілметил, оксазолілметил, тіазолілметил, піразолілметил, імідазолілметил ізоксазолілметил, ізотіазолілметил, бензофуран-2 або 3-ілметил, бензотіофен-2 або 3-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-індол-2 або 3-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-бензімідазол-2-ілметил, бензооксазол-2-ілметил, бензотіазол-2-ілметил,

e) хінолін-5,6,7 або 8-ілметил, ізохінолін-5,6,7 або 8-ілметил, хіназолін-5,6,7 або 8-ілметил, хіноксалін-5,6,7 або 8-ілметил,

f) бензофуран-4,5,6 або 7-ілметил, бензотіофен-4,5,6 або 7-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-індол-4,5,6 або 7-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-бензімідазол-4,5,6 або 7-ілметил, бензооксазол-4,5,6 або 7-ілметил, бензотіазол-4,5,6 або 7-ілметил,

g) C₁₋₄алкілO-та HSC₁₋₄алкіл,

де кожний з а) до g) заміщений 0, 1, 2, або 3 R^q.

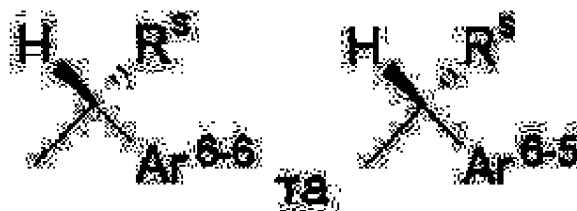
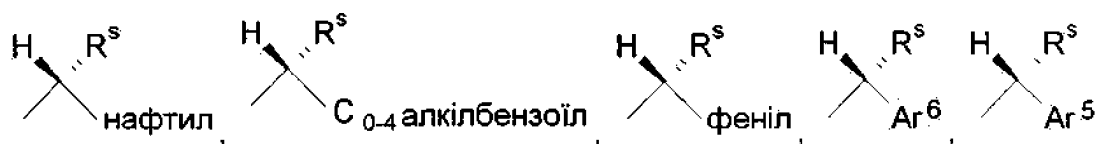
Найбільш переважно, R¹ та R² незалежно вибрані з групи, яка містить водень, метил, етил, бутил, гексил, феніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-2-іл, необов'язково 5, 6, 7, 8 або 9 оксо заміщений, бензил, 1-фенілет-1-ил, фуранілметил, бензоїлетил, 1-бензоїлет-1-ил, метилO-, циклогексил, циклогексилметил, піридилметил, нафтилметил, 1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл, бензгідріл, де кожний член заміщений 0, 1, 2, або 3 R^q.

Характерні R¹ та R² незалежно вибрані з групи, яка містить водень, метил, етил, бутил, феніл, бензил, 2-бромбензил, 2-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 3,4-дихлорбензил, 2,6-дихлорбензил, 2,4,6-трихлорбензил, 2-фторбензил, 4-фторбензил, 2,4-дифторбензил, 2,6-дифторбензил, 2,4,6-трифторбензил, 2-хлор-4-фторбензил, 2-фтор-4-бромбензил, 2-фтор-4-хлорбензил, 2-метилбензил, 2-метилсульфанілбензил, 2-трифторметилбензил, 1-фенілет-1-ил, 1-фенілпроп-1-іл, 1-(4-бромфеніл)ет-1-ил, 1-(4-фторфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дибромфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дихлорфеніл)ет-1-ил, 1-(3,4-дихлорфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дифторфеніл)ет-1-ил, 1-(4-метилфеніл)ет-1-ил, 1-метил-1-фенілет-1-ил, 1-феніл-2-диметиламіноет-1-ил, 1-бензоїлет-1-ил, циклогексил, 1-циклогексилет-1-ил, фуран-2-ілметил, нафт-1-ілметил, метокси, метилтіоетил, 6-метил-6-гідроксигепт-2-ил, 1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл, 1-феніл-2-гідроксіет-1-ил, бензгідріл,

4-гідроксиметилпіперидин-1-іл та 9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклопентен-2-іл.

Переважно, що один з R^1 та R^2 являє собою Н або C_{1-4} алкіл, а інший не являє собою Н або C_{1-4} алкіл. Також переважно, що один з R^1 та R^2 являє собою Н, метил або етил.

В іншому переважному втіленні, принаймні, один з R^1 та R^2 вибраний з групи, яка містить



де R^s не являє собою водень, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний член заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q .

Переважно, R^f вибраний з групи, яка містить $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ та $-(C=O)CH_2CH_2CH_2-$.

Переважно, R^s вибраний з групи, яка містить водень, метил, етил, пропіл, трифторметил, амінометил, метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил, метоксиметил, тіометил, метилтіометил та феніл.

Найбільш переважно, R^s вибраний з групи, яка містить Н, метил, етил, гідроксиметил та диметиламінометил.

Переважно, R^q вибраний з групи, яка містить метил, етил, пропіл, трет-бутил, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, амінометил, метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил, метоксиметил, тіометил, метилтіометил, метокси, етокси, метилмеркапто та етилмеркапто.

Найбільш переважно, R^q вибраний з групи, яка містить метил, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод та трифторметил.

Переважно, R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил,

ii) 2-піролін-1-іл, 3-піролін-1-іл, піролідин-1-іл, 2-імідазолін-1-іл, 3-(Н або R^p)імідазолідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 3-(Н або R^p)піперазин-1-іл, азепан-1-іл, тiazолідин-3-іл, оксазолідин-3-іл, 2,5-дигідро-пірол-1-іл, азетидин-1-іл, де кожний член ii) в кожному кільці містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом,

iii) 3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл, 2,3-дигідро-індол-1-іл, 1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл, 1-оксо-1,3-дигідро-ізоіндол-2-іл, тетрагідро-бензо[b, c або d]азепін-1-іл, де кожний член iii) в кожному кільці містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих членів, які є карбонілом,

iv) декагідро-хінолін-1-іл, октагідро-ізохінолін-2-іл, октагідро-[1 або 2]піридин-1 або 2-іл, октагідро-індол-1-іл, октагідро-ізоіндол-2-іл, гексагідро-циклопента[b]пірол-1-іл, гексагідро-циклопента[c]пірол-2-іл, (5, 6, 7 або 8-Н або R^p)-декагідро-[1,5 або 1,6 або 1,7 або 1,8]нафтиридин-1-іл, (5, 6, 7 або 8-Н або R^p)-декагідро-[2,5 або 2,6 або 2,7 або 2,8]нафтиридин-2-іл, 1-Н або R^p -октагідро-піроло[2,3-с]піридин-6-іл, 2-Н або R^p -октагідро-піроло[3,4-с]піридин-5-іл, 1-Н або R^p -октагідро-піроло[2,3-б]піридин-7-іл, 6-Н або R^p -октагідро-піроло[3,4-б]піридин-1-іл, 1-Н або R^p -октагідро-піроло[3,2-б]піридин-4-іл, 5-Н або R^p -октагідро-піроло[3,4-с]піридин-2-іл, 6-Н або R^p -октагідро-піроло[2,3-с]піридин-1-іл, 1-Н або R^p -октагідро-піроло[3,4-б]піридин-6-іл, 7-Н або R^p -октагідро-піроло[2,3-б]піридин-1-іл,

октагідро-1,5-метано-піридо[1,2-а]діазоцин-3-іл, де кожний член iv) в кожному кільці містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, кожне кільце приєднання містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та кожне вторинне кільце містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки,

v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метано-піридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл,

де кожний член i), ii), iii), iv) або v), крім того, заміщений 0, 1 або 2 R^p .

Найбільш переважно, R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, 2-піролін-1-іл, 3-піролін-1-іл, піролідин-1-іл, 2-імідазолін-1-іл, імідазолідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперазин-1-іл, азепан-1-іл, тiazолідин-3-іл, оксазолідин-3-іл, 2,5-дигідро-пірол-1-іл,

6-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метано-піридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл, азетидин-1-іл, октагідро-хінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл, де кожний член, крім того,

заміщений 0, 1 або 2 R^p.

Характерні R¹ та R² взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить 1-метил-10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, азетидин-1-іл, піролідин-1-іл, 2-гідроксиметилпіролідин-1-іл, 2,4-диметил-3-етилпіролідин-1-іл, піперидин-1-іл, 2-метилпіперидин-1-іл, 4-гідроксиметилпіперидин-1-іл, 4-фенілпіперидин-1-іл, азепан-1-іл, 4-(2-гідроксифеніл)піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, октагідро-ізохінолін-2-іл, декагідро-хінолін-1-іл, тіазолідин-3-іл, 2,5-диметил-2,5-дигідро-пірол-1-іл, 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метано-піrido[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл та 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл.

Переважно, R^p вибраний з групи, яка містить гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксіетил, феніл, п-галофеніл, м-галофеніл, о-галофеніл та п-гідроксифеніл.

Найбільш переважно, R^p вибраний з групи, яка містить гідрокси, метил, етил, гідроксиметил, гідроксіетил, феніл, моно-фторзаміщений феніл та моно-хлорзаміщений феніл.

Переважно, R^a вибраний з групи, яка містить метил, етил, пропіл, етеніл, пропеніл, циклопропіл, циклобутил, феніл, фураніл, тієніл, пірол-1-іл, бензил, гідрокси, метокси, етокси, пропокси, циклопропокси, циклобутокси, цикlopентокси, фенокси, бензокси, -SH, -Сметил, -Сетил, -S-трет-бутил, -Сциклопропіл, -Сфеніл, -Сбензил, -NO₂, -CN, аміно, диметиламіно, (циклогексилметил)аміно, ацетил, -SCF₃, I, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃ та карбоксиметил.

Переважно, присутній один R^a. Більш переважно, присутній один R^a, який знаходиться в пара-положенні кільця відносно амідного замісника.

Переважно, два сусідні R^a взяті разом з вуглецьями приєднання утворюють конденсоване кільце, конденсоване кільце являє собою бензо.

Найбільш переважно, R^a вибраний з групи, яка містить нітро, F, Cl, Br, конденсований бензо, I, CF₃, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, етеніл, цикlopентокси, 2-пропеніл, феніл, фураніл, тієніл, аміно, пірол-1-іл, диметиламіно, (циклогексилметил)аміно, -Сметил, -Сетил, -S-трет-бутил, -Сбензил, -SCF₃, і-пропіл та метил.

Переважно, R^b відсутній або вибраний з групи, яка містить метил, етил, I, F, Cl та Br.

Найбільш переважно, R^b відсутній.

Фармацевтично прийнятні солі включають адитивні солі аміну, які є фармакологічно ефективними. Характерні солі включають гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, трифторацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат та лаурилсульфонат. Див. приклад, [S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm Sci., 1977, 66:1-19], який включений в дану заявку за допомогою посилання.

Переважні сполуки, в яких R¹ та R² взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну кільцеву структуру, як визначено в групах i)-v) вище, одержують відповідно до способів синтезу, що наведені на Схемах А та В, та вибирають з групи, яка містить:

Прикл.	Сполука
1	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
2	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-нітро-2-(піперидин-1-

	карбоніл) -феніл]-амід;
3	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-бром-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
4	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [3-(піперидин-1-карбоніл) -нафтален-2-іл]-амід;
5	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
6	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-йод-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
10	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
11	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етокси-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
12	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл) -5-пропокси-феніл]-амід;
13	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізопропокси-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
14	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-циклопентилокси-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
15	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл) -5-вініл-феніл]-амід;
16	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аліл-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
17	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етил-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
18	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл) -5-пропіл-феніл]-амід;
19	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-(піперидин-1-карбоніл) -біфеніл-3-іл]-амід;
20	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фуран-2-іл-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
21	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фуран-3-іл-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
22	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл) -5-

	тіофен-2-іл-феніл]-амід;
23	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1- карбоніл) -5-тіофен-3-іл-феніл]-амід;
24	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аміно-2-(піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
25	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1- карбоніл) -5-пірол-1-іл-феніл]-амід;
26	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-диметиламіно-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
27	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-(циклогексилметил-аміно) -2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
28	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
29	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
30	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізобутилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
31	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бензилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
32	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1- карбоніл) -5-трифторметил-феніл]-амід;
33	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фтор-2-(піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
34	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [3-хлор-2-(піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
35	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дибром-2- (піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
36	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дихлор-2- (піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
37	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізопропіл-2- (піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
44	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метил-2-(піперидин-1- карбоніл) -феніл]-амід;
54	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(1-метил-10-окса-4-

	аза-трицикло[5.2.1.0 ^{2,6}] декан-4-карбоніл) -феніл]-амід;
60	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(піролідин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
62	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
63	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(4-(2-гідрокси-феніл) -піперазин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
64	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2-гідроксиметил-піролідин -1-карбоніл) -феніл]-амід;
66	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2,5-диметил-2,5-дигідро-пірол -1-карбоніл) -феніл]-амід;
68	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(азепан-1-карбоніл) -5-хлор-феніл]-амід;
70	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2-метил- піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
71	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(октагідро-ізохінолін-2-карбоніл) -феніл]-амід;
72	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(3-етил-2,4-диметил-піролідин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
73	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(4-феніл- піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
75	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(октагідро-хінолін-1-карбоніл) -феніл]-амід;
78	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(азетидин-1- карбоніл) -5-хлор-феніл] -амід;
79	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(тіазолідин-3-карбоніл) -феніл]-амід;
80	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(1,2,3,4-тетрагідро-нафтален -2-карбоніл) -феніл]-амід;
89	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метано-піридо[1,2-а] [1,5]діазоцин-3-карбоніл) -феніл]-амід;
90	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2,5-диметил-піролідин-1-карбоніл) -феніл]-амід;

91	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(морфолін-4-карбоніл) -феніл]-амід;
137	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(морфолін-4-карбоніл) -феніл]-амід;
138	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-йод-2-(морфолін-4-карбоніл) -феніл]-амід;
139	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метил-2-(морфолін-4-карбоніл) -феніл]-амід;
140	7-Метил-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
177	5-Метил-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід;
178	7-Бром-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2- (піперидин-1-карбоніл) -феніл]-амід та
182	Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(1,3,4,5- тетрагідро-бензо[с]азепін-2-карбоніл) -феніл]-амід.

Крім того, більш переважні сполуки, в яких R¹ та R² кожний незалежно вибраний з груп а)-г), як визначено вище, одержують відповідно до способів синтезу, що наведені на Схемах А та В, та вибирають з групи, яка містить:

Прикл.	Сполука
7	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-4-хлор-N- метил-бензамід;
8	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-4-бром-N- метил-бензамід;
9	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-4-йод-N- метил-бензамід;
38	3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -нафталін-2-карбонової кислоти (4-фтор-бензил) -метиламід;
39	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор- феніл)-етил] -4-трифторметилбензамід;
40	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1 -(2,4-дифторфеніл) -етил]-4-фторбензамід;
41	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор- феніл) -

	етил]-бензамід;
42	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-метилбензамід;
43	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-бензамід;
45	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-хлор-бензил)-бензамід;
46	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-(5-гідрокси-1,5-диметилгексил) бензамід;
47	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-метилсульфаніл-бензил) бензамід;
48	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-диметиламіно-1-феніл-етил)-N-метилбензамід сіль TFA;
49	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-етил-бензамід;
50	N-Бензгідрил-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-бензамід;
51	(S) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід;
52	(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід;
53	(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-феніл-етил)-бензамід;
55	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-бром-2-фтор-бензил)-4-хлор-бензамід;
56	(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-бром-феніл)-етил]-4-хлор-бензамід;
57	(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-п-толіл-етил)-бензамід;
58	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-феніл-бензамід;
59	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бутил-4-хлор-бензамід;
61	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-бензамід;

65	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N,N-діетил- бензамід;
67	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-фуран-2-ілметил-N-метил- бензамід;
69	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-метил-N-нафтаден-1-ілметил- бензамід;
74	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-циклогексил-N-метил-бензамід;
76	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(1-циклогексил-етил) -бензамід;
77	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-2-іл) -бензамід;
81	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил) -бензамід;
82	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-фтор-бензил) -бензамід;
83	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил) -бензамід;
84	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(3,4-дихлор-бензил) -бензамід;
85	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(4-хлор-бензил) -бензамід;
86	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(4-фтор-бензил) -бензамід;
87	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(1,2,3,4-тетрагідро-нафтаден-1-іл) -бензамід;
88	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-[1-(3,4-дихлор-феніл) -етил]-бензамід;
92	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(4-хлор-2-фтор-бензил) -бензамід;
93	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -бензамід;
94	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-трифторметил-бензил) -бензамід;
95	(S)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-гідрокси-1-

	феніл-етил) -бензамід;
96	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(4-бром-бензил) -4-хлор-бензамід;
97	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(1-феніл-пропіл) -бензамід;
98	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-метил-бензил) -бензамід;
99	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-бром-бензил) -4-хлор-бензамід;
100	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-йод-N-метил-N-(1-феніл-етил) -бензамід;
101	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-метил-N-(1-феніл-етил) -бензамід;
102	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4-дихлор-бензил) -бензамід;
103	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) -4-йод-N-метил-бензамід;
104	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -4-йод-N-метил-бензамід;
105	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(4-фтор-феніл) -етил]-4-йод-N-метил-бензамід;
106	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -4-йод-N-метил-бензамід;
107	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил) -N-метил-бензамід;
108	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -N-метил-бензамід;
109	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил) -N-метил-бензамід;
110	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -N-метил-бензамід;
111	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4-дифтор-бензил) -N-метил-бензамід;
112	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-[1-(4-фтор-феніл) -

	етил]-N-метил-бензамід;
113	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4-дихлор-бензил) - N-метил-бензамід;
114	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) -4-йод- бензамід;
115	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-йод-N-(1-феніл-етил) - бензамід;
116	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(1-феніл-етил) - бензамід;
117	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N- метокси-N-метил- бензамід;
118	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-метил-N-(1-феніл- етил) -бензамід;
119	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) - бензамід;
120	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) -4- метил-бензамід;
121	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил) - бензамід;
122	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) -N- метил-бензамід;
123	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дихлор-бензил) -4,N- диметил-бензамід;
124	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил) - N-метил-бензамід;
125	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил) - N-метил-бензамід;
126	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -N- метил-бензамід;
127	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -4,N- диметил-бензамід;
128	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2-хлор-4-фтор- бензил) -N-метил-бензамід;
129	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл) -

	етил]-N-метил-бензамід;
130	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл) - етил]-N-метил-бензамід;
131	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4-дифтор- бензил) -бензамід;
132	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -4-йод- бензамід;
133	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -4- метил-бензамід;
134	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил) - бензамід;
135	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-N-метил- бензамід;
136	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-4,N-диметил- бензамід;
141	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,6-дифтор-бензил) - бензамід;
142	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,6-дихлор-бензил) - бензамід;
143	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4,6-трифтор- бензил) -бензамід;
144	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(2,4,6-трихлор- бензил) -бензамід;
145	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(1-метил-1-феніл- етил) -бензамід;
146	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-[1-(2,4-дихлор- феніл)-етил] -бензамід;
147	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-[1-(2,4-дифтор- феніл)-етил] -бензамід;
148	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,6-дифтор- бензил) -бензамід;
149	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,6-дихлор-бензил) - бензамід;
150	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4,6-трифтор- бензил) -бензамід;

151	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2,4,6-трихлор-бензил) -бензамід;
152	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -бензамід;
153	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(1-метил-1-феніл-етил) -бензамід;
154	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил] -бензамід;
155	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил] -бензамід;
156	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-йод-N-(2,4,6-трифтор-бензил) -бензамід;
157	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-йод-N-(2,4,6-трихлор-бензил) -бензамід;
158	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -4-йод-бензамід;
159	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-4-йод-бензамід;
160	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(2,4-дифтор-феніл) -етил]-4-йод-бензамід;
161	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,6-дихлор-бензил) -бензамід;
162	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4,6-трифтор-бензил) -бензамід;
163	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -бензамід;
164	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-метил-N-(2,4,6-трифтор-бензил) -бензамід;
165	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-метил-N-(2,4,6-трихлор-бензил) -бензамід;
166	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -4-метил-бензамід;
167	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(2,4-дифтор-феніл) -етил]-4-метил-бензамід;

168	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил) -бензамід;
169	(R)-Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -5-хлор-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил] -бензамід;
170	(R)-Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4,N-диметил-N-(1-феніл-етил) -бензамід;
171	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -N-метил-бензамід;
172	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -4,N-диметил-бензамід;
173	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(4-фтор-феніл) -етил]-N-метил-бензамід;
174	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(4-фтор-феніл) -етил]-4,N-диметил-бензамід;
175	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,4-дифтор-бензил) -бензамід;
176	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-5-хлор-N- метил-бензамід;
180	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(4-фтор-бензил) -N-метил-бензамід;
181	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-хлор-N-(4-хлор-бензил) -N-метил-бензамід;
183	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил] -бензамід;
184	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(4-фтор-бензил) -N-метил-бензамід;
185	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-бром-N-(4-хлор-бензил) -N-метил-бензамід;
186	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(2,6-дихлор-бензил) -4-йод-бензамід;
187	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(4-хлор-феніл) -етил]-4-йод-бензамід;
188	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(4-фтор-бензил) -4-йод-N-метил-бензамід;

189	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(4-хлор-бензил) -4-йод-N-метил-бензамід;
190	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(2,4-дихлор-феніл) -етил]-4-трифторметил-бензамід;
191	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-N-метил-4-трифторметил-бензамід;
192	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(4-фтор-бензил) -N-метил-4-трифторметил-бензамід;
193	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-(4-хлор-бензил) -N-метил-4-трифторметил-бензамід;
194	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(4-фтор-феніл) -етил]-N-метил-4-трифторметил-бензамід;
195	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-метил-N-(1-феніл-етил) -4-трифторметил-бензамід;
196	(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-[1-(2,4-дихлор-феніл) -етил]-4-фтор-бензамід;
197	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -N-бензил-4-фтор-N- метил-бензамід та
198	2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) -4-фтор-N-[1-(4-фтор-феніл) -етил]-N-метил-бензамід.

Хоча всі сполуки формули I є новими для використання та в композиціях, вказаних в даній заявці, не всі сполуки формули I є новими, як такі. Таким чином, явно, винахід не може включати сполуки, в яких:

А) один або обидва з R^1 та R^2 являють собою феніл, заміщений 0, 1, 2, або 3 R^a , або

В) R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, являють собою 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання, принаймні, одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^p , та R^a не існує або один R^a знаходиться в мета положенні бензаміду.

Більш особливо, винахід не може включати сполуки, в яких:

А) один або обидва з R^1 та R^2 являють собою феніл, заміщений 0, 1, 2, або 3 галогенами, або

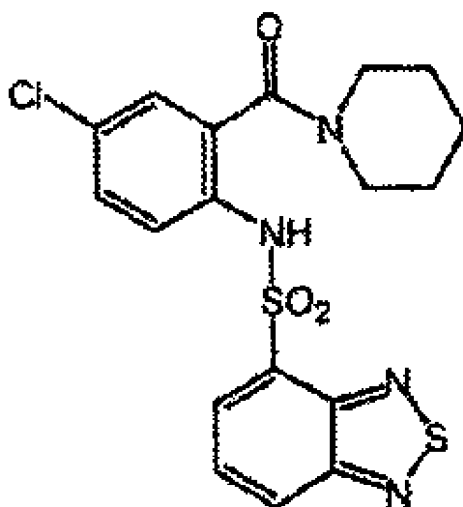
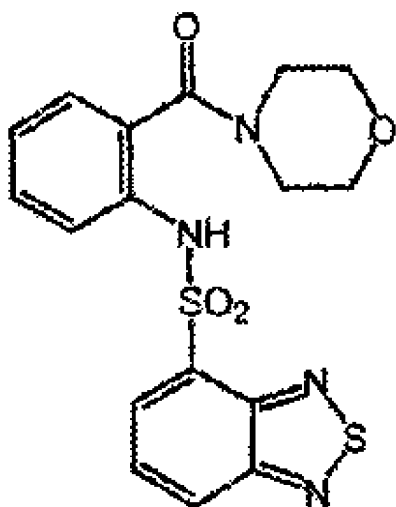
В) R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, являють собою 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання, принаймні, одним вуглецевим членом та вибраний з O, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^p , та R^a не існує або один R^a знаходиться в мета положенні бензаміду.

Навіть більш особливо, винахід не може включати сполуки, в яких:

А) один або обидва з R^1 та R^2 являють собою феніл, заміщений 1, 2 або 3 галогенами, або

В) R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, являють собою 6-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання, принаймні, одним вуглецевим членом та вибраний з O, та R^a не існує або один R^a знаходиться в мета положенні бензаміду.

Найбільш особливо, винахід не включає сполуки категорії В) формули:



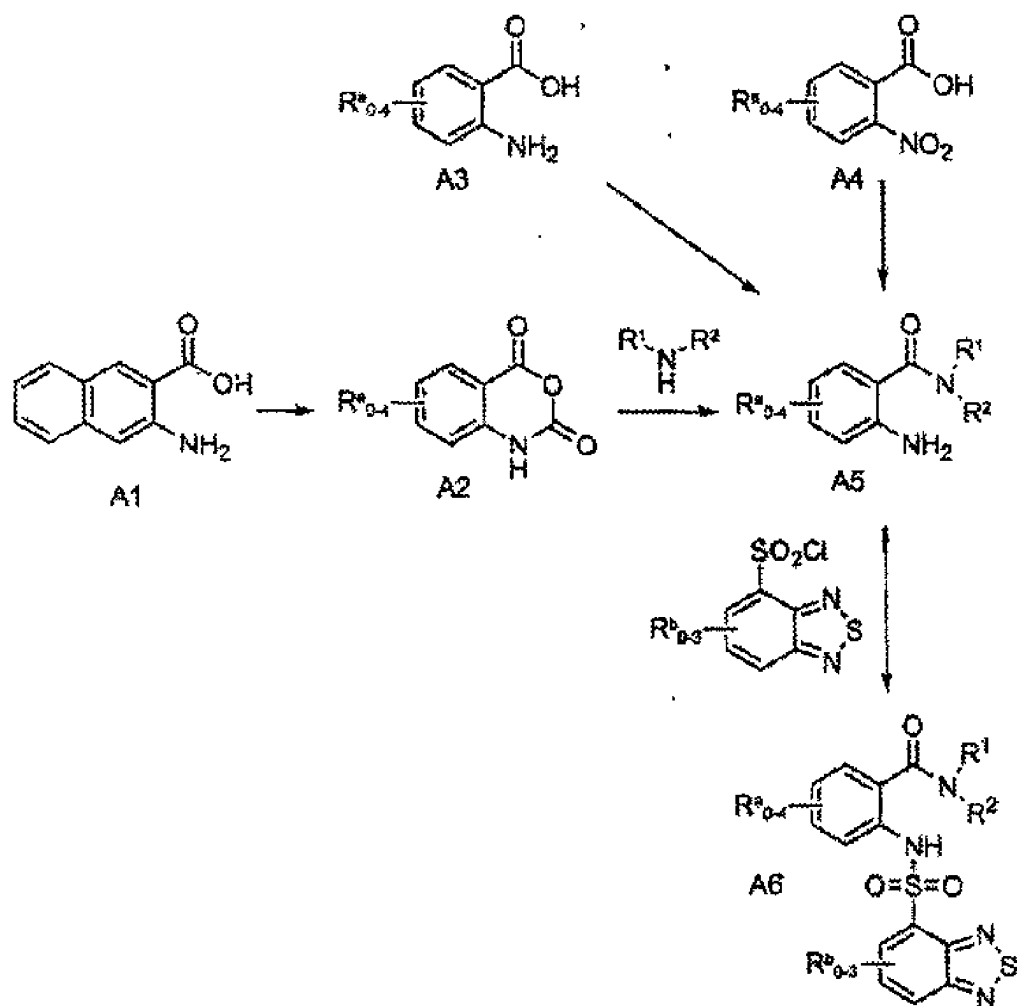
та

:

Особливості та переваги винаходу очевидні кваліфікованому фахівцю в даній галузі техніки. Базуючись на цьому розкритті, включаючи короткий опис, детальний опис, передумови створення винаходу, приклади та формулу винаходу, кваліфікований фахівець в даній галузі техніки буде здатний здійснити модифікації та адаптації до різних умов та використання. Публікації, описані в даній заявці, включені за допомогою посилання в повному обсязі.

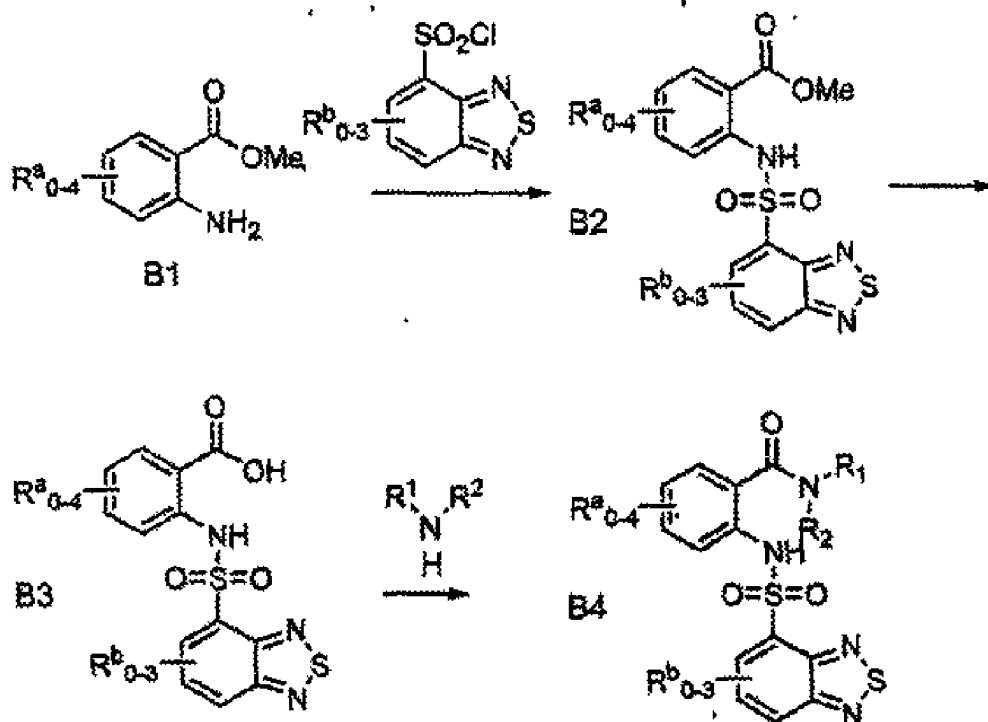
Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані відповідно до двох широко описаних схем реакції. На Схемі А сульфонування є заключною стадією способу, а на Схемі В сульфонування є початковою стадією способу. Фахівці в даній галузі техніки визнають, що певні сполуки вигідніше одержувати за допомогою однієї схеми в порівнянні з іншою.

Схема А



Посилаючись на Схему А, комерційно доступну амінонафтоїну кислоту А1 піддають реакції з трифосгеном та основою Хюніга, одержуючи різновиди бензоконденсованого ізатового ангїдриду класу А2. Різні ізатові ангїдриди А2 комерційно доступні. Аміни ацилюють з ізатовим ангїдридом А2, одержуючи бензамід А5. Бензамід А5 може також бути одержаний з комерційно доступної антранілової кислоти А3 за допомогою пептидного сполучення. Бензамід А5 додатково може бути одержаний з комерційно доступної нітробензойної кислоти А4 за допомогою пептидного сполучення з наступним відновленням нітрогрупи. Бензамід А5 сульфонілюють з сульфоніл хлоридом, одержуючи активні сполуки А6. Якщо R^a або R^b являє собою первинний або вторинний амін або гідрокси, вони можуть бути захищені звичайними захисними групами. У випадку первинного або вторинного аміну можуть бути застосовані Boc або Cbz. У випадку гідрокси можуть бути застосовані TBS, TES або бензил. Звичайно, попередник замісника може бути використаний на реакційних стадіях та пізніше перетворений в бажаний замісник. Наприклад, якщо А6 одержують з R^a , як нітро, нітро може бути відновлений до аміну, та амін може бути, наприклад, алкілований, ацильований, діазотований та т.п.

Схема В



Посилаючись на Схему В, метил антранілат В1 сульфонується до сульфонамідів В2. Метильний ефір гідролізують до кислоти В3. Кислоту В3 піддають пептидному сполученню при стандартних умовах з аміном, одержуючи активні сполуки В4. Якщо R^a або R^b являє собою первинний або вторинний амін або гідрокси, вони можуть бути захищені звичайними захисними групами. У випадку первинного або вторинного аміну можуть бути застосовані Boc або Cbz. У випадку гідрокси можуть бути застосовані TBS, TES або бензил. Звичайно, попередник замісника може бути використаний на реакційних стадіях та пізніше перетворений в бажаний замісник. Наприклад, якщо В4 одержують з R^a, як нітро, нітро може бути відновлений до аміну, та амін може бути, наприклад, алкілований, ацильований, діазотований та т.п.

Сполуки за даним винаходом являють собою модулятори ССК2 та, як розкрито в даній заявці, багато з них, як показано, є антагоністами ССК2. Як такі, сполуки корисні при лікуванні хворобливих станів, опосередкованих ССК2. Особливо, сполуки можуть бути використані при лікуванні або попередженні панкреатичної аденокарциноми, болю, порушень режиму харчування, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, гастродуоденальних виразок, рефлюксного езофагіту, тривоги, раку товстої кишки, виразкових хвороб, пухлин підшлункової залози, пухлин шлунку, стравоходу Барету, антральної G клітинної гіперплазії, перніціозної анемії та синдрому Золінгер-Елісона. Особливо, антагоністи ССК2 знаходяться зараз в розробці для лікування або попередження панкреатичної аденокарциноми, болю, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, гастродуоденальних виразок, рефлюксного езофагіту, тривоги, раку товстої кишки, виразкових хвороб, пухлин підшлункової залози та пухлин шлунку.

Передбачається, що сполуки за винаходом можуть бути введені пероральними або парентеральними шляхами, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревне, підшкірне, ректальне та місцеве введення та інгаляцію. Для перорального введення сполуки за винаходом загалом будуть забезпечені у формі таблеток або капсул, або у формі водного розчину або суспензії. Таблетки для перорального використання можуть включати активний інгредієнт, змішаний з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як інертні розріджувачі, агенти дезинтеграції, зв'язуючі агенти, змазуючі агенти, підсолоджуючі агенти, ароматизуючі агенти, барвники та консерванти. Відповідні інертні розріджувачі включають карбонат натрію та кальцію, фосфат натрію та кальцію та лактозу. Кукурудзяний крохмаль та альгінова кислота являють собою прийнятні агенти дезинтеграції. Зв'язуючі агенти можуть включати крохмаль та желатин. Змазуючий агент, якщо присутній, звичайно являє собою стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, щоб затримати абсорбцію в шлунково-кишковому тракті. Капсули для перорального використання включають тверді желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з твердим розріджувачем, та м'які желатинові капсули, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або маслом, таким як арахісове масло, рідкий парафін або оливкове масло. Для внутрішньом'язового, внутрішньочеревного, підшкірного та внутрішньовенного використання сполуки за винаходом звичайно будуть представлені у формі стерильних водних розчинів або суспензій, які буферизовані до прийнятних pH та ізотонічності. Прийнятні водні розріджувачі включають розчин Рінгера та ізотонічний хлорид натрію. Водні суспензії відповідно до даного винаходу можуть включати суспендуючі агенти, такі як

похідні целюлози, альгінат натрію, полівініл-піролідон та трагакантову камедь, та зволожуючі агенти, такі як лецитин. Прийнятні консерванти для водних суспензій включають етил та н-пропіл п-гідроксибензоат.

Ефективні дози сполук за даним винаходом можуть бути визначені за допомогою традиційних способів. Характерний рівень дозування, необхідний для будь-якого індивідуального пацієнта буде залежати від цілого ряду факторів, включаючи тяжкість стану, який лікують, шлях введення та вагу пацієнта. Взагалі, проте, передбачають, що щоденна доза (або введена у формі єдиної дози, або у формі розділених доз) буде знаходитися в діапазоні від 0,01 до 1000 на день, більш звичайно від 1 до 500 мг на день, та найбільш звичайно з 10 до 200 мг на день. Представлена як дозування за одиницю вагу тіла, очікують, що типова доза знаходиться в діапазоні між 0,0001 мг/кг та 15 мг/кг, особливо між 0,01 мг/кг та 7 мг/кг, та найбільш особливо між 0,15 мг/кг та 2,5 мг/кг.

Приклади

З метою ілюстрації винаходу, включено наступні приклади. Дані приклади не обмежують винахід. Мається на увазі, що вони пропонують практичний спосіб за винаходом. Кваліфіковані фахівці в даній галузі техніки можуть знайти інші практичні способи за винаходом, які будуть їм очевидні. Проте, вважається, що ці способи входять в межі даного винаходу.

Протокол для препаративної обернено-фазової ВЕРХ

Gilson®

Колонка: YMC-Pack ODS-A, 5 мкм, 75x30 мм

Швидкість потоку: 10 мл/хв

Виявлення: $\lambda=220$ & 254 нм

Гradient (ацетонітрил/вода, 0,05 % трифтороцтова кислота)

1) 0,0 хв 20% ацетонітрил/80% вода

2) 20,0 хв 99% ацетонітрил/1% вода

Протокол для ВЕРХ (обернено-фазова)

Hewlett Packard Серія 1100

Колонка: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 мкм, 4,6x250 мм

Швидкість потоку: 1 мл/хв

Виявлення $\lambda=220$ & 254 нм

Gradient (ацетонітрил/вода, 0,05 % трифтороцтова кислота)

1) 0,0 хв 1% ацетонітрил/99% вода

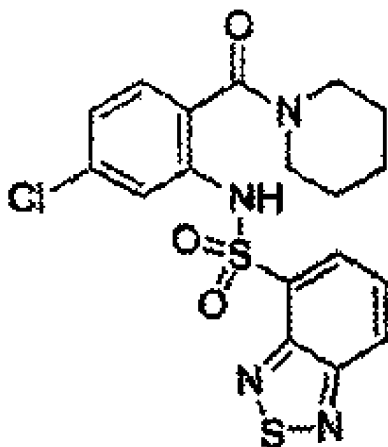
2) 8,0 хв 99% ацетонітрил/1% вода

Мас спектри були отримані на Agilent серії 1100 MSD, використовуючи електророзпилювальну іонізацію (ESI) або в позитивному, або в негативному стані, як вказано.

Спектри ЯМР були отримані або на Bruker модель DPX400 (400 МГц), або на DPX500 (500 МГц) спектрометрі.

Дані ^1H ЯМР наведено у такому форматі: хімічний зсув в м.ч. відносно області тетраметилсилану (мультиплетність, коефіцієнт зв'язку J в Гц, інтеграція).

Приклад 1



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 2-Аміно-4-хлорбензойної кислоти піперидин амід.

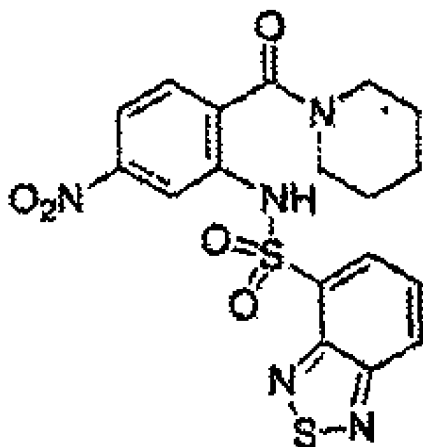
До розчину 4-хлорізатового ангідриду (3,0 г, 15,2 ммоль) в диметилформаміді (DMF) (60 мл) додавали піперидин (1,5 мл, 15,2 ммоль), потім 4-диметиламінопіридин (DMAP) (183 мг, 1,5 ммоль). Суміші дозволяли перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом ночі та концентрували під вакуумом. Темний коричневий залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (гексани/EtOAc), одержуючи амід у вигляді білої твердої речовини (3,01 г, 83%). MS (ESI): m/z 239 [M+H]⁺, 261 [M+Na]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 7,00 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 5,20-4,10 (ушир. s, 2H), 3,80-3,30 (ушир. s, 4H), 1,73-1,42 (ушир. m, 6H).

В. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

2-Аміно-4-хлорбензойної кислоти піперидин амід (0,059 г, 0,25 ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (1 мл) та

обробляли піридином (0,030мл, 0,38ммоль), потім розчином 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (61мг, 0,26ммоль) в суміші 1,2-дихлоретану (0,45мл) та DMF (0,05мл). Реакційну суміш струшували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Проводили рідинну екстракцію на твердій підкладці. Готували колонку (~1х3см) з Hydromatrix крупною діатомною землею та зволожували 1N HCl (1,25мл). Неочищену реакційну суміш пропускали через колонку. Hydromatrix промивали дихлорметаном (DCM) (1мл), DMF (1мл), а потім знову DCM (1мл), та об'єднані промивання концентрували під вакуумом. Неочищений продукт повторно розчиняли в DMF (~1мл) та очищали за допомогою препаративної обернено-фазовою ВЕРХ, одержуючи сульфонамід у вигляді твердої речовини (31мг, 28 %). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,63$ хв (одиничний пік) MS (ESI): m/z 437 $[M+H]^+$, 459 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) (ротамерне уширення) 9,01 (s, 1H), 8,17 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,13 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=1,5$, 0,6Гц, 1H), 6,89 (abx, $J=8,0$, 1,5, 0,6Гц, 2H), 3,70-2,70 (ушир. s, 4H), 1,70-1,30 (ушир. m, 6H).

Приклад 2



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

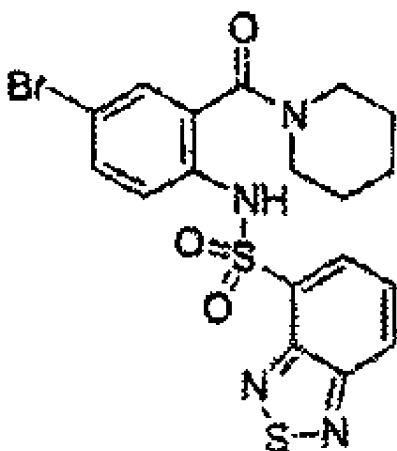
А. 2-Аміно-4-нітробензойної кислоти піперидин амід.

Цю сполуку одержували аналогічно до прикладу 1, використовуючи 4-нітроізатовий ангідрид (2,5г, 12,0ммоль), піперидин (1,2мл, 12,0ммоль) та DMAP (0,146г, 1,2ммоль). Одержували зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого твердого тіла (1,86г, 62 %). MS (ESI): m/z 250 $[M+H]^+$, 272 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 7,63 (dd, $J=1,9$, 0,2Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=8,2$, 2,2Гц, 1H), 7,25 (dd, $J=8,2$, 0,2Гц, 1H), 4,49 (ушир. s, 2H), 3,90-3,10 (ушир. m, 4H), 1,75-1,38 (ушир. m, 6H).

В. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували аналогічно до прикладу 1, використовуючи 2-аміно-4-нітробензойної кислоти піперидин амід (0,062г, 0,25ммоль), піридин (0,030мл, 0,38ммоль) та 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (61мг, 0,26ммоль). Одержували зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді твердої речовини (6мг, 5%). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,11$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 448 $[M+H]^+$, 470 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,90 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,38 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=8,4$, 2,2Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,80-3,30 (ушир. m, 2H), 3,30-2,80 (ушир. m, 2H), 1,75 -1,40 (ушир. m, 6H).

Приклад 3



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 2-Аміно-5-бромбензойної кислоти піперидин амід.

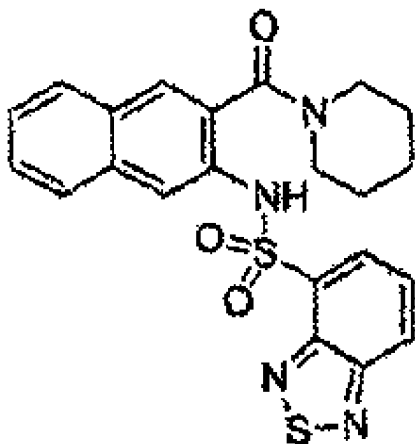
До перемішаного розчину 5-бромізатового ангідриду (2,88г, 11,9ммоль) в DMF (20мл) додавали піперидин (1,20мл, 11,9ммоль) та DMAP (0,14г, 1,19ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при

температурі навколишнього середовища, виливали у воду та екстрагували DCM (4х). Об'єднані органічні екстракти промивали 1:1 водою/сольовим розчином (3х), сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок розчиняли в 1:1 Et₂O/EtOAc та промивали водою (5х), щоб видалити DMF. Органічний шар сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок розтирали в порошок з сумішшю Et₂O та гексанами та дозволяли знаходитися при 0°C протягом ночі. Твердий продукт збирали за допомогою фільтрування під вакуумом та сушили на повітрі, одержуючи бажаний амід у вигляді твердої речовини (1,65г, 49 %). Тп=93-95°C. MS (ESI): m/z 283 [M+H]⁺, 305 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 7,23 (dd, J=8,6, 2,3Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,3Гц, 1H), 6,59 (d, J=8,6Гц, 1H), 4,90 - 4,00 (ушир. s, 2H), 3,90-2,90 (ушир. m, 4H), 1,90-1,10 (ушир. m, 6H).

В. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували аналогічно до прикладу 1, використовуючи 2-аміно-5-бромбензойної кислоти піперидин амід (0,071г, 0,25ммоль), піридин (0,031мл, 0,38ммоль) та 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (61мг, 0,26ммоль). Одержували зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді твердої речовини (30мг, 25%). ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,67хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 481 [M+H]⁺, 503 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,67 (s, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 1,1Гц, 1H), 8,21 (dd, J=7,0, 1,1Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,8, 2,3Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,3Гц, 1H), 3,75-2,65 (ушир. m, 4H), 1,90-1,30 (ушир. m, 6H). Елементний аналіз: розраховано для C₁₈H₁₇BrN₄O₃S₂, С 44,91, Н 3,56, N 11,64; знайдено С 44,83, Н 3,39, N 11,48.

Приклад 4



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [3-(піперидин-1-карбоніл)-нафтаден-2-іл]-амід.

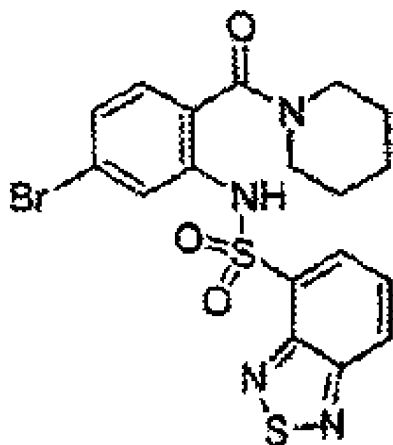
А. 3-Аміно-2-нафтойної кислоти піперидин амід.

До розчину 3-аміно-2-нафтойної кислоти (0,30г, 1,6ммоль) в тетрагідрофурани (THF) (40мл) при температурі навколишнього середовища додавали трифосген (0,158г, 0,53ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі додавали основу Хюніга (0,56мл, 3,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та додавали піперидин (0,64мл, 6,4ммоль). Через 2 години суміш виливали в 0,5М HCl (100мл) та екстрагували DCM (2x50мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідно оранжевої твердої речовини (263мг, 65 %). MS (ESI): m/z 255 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 7,66 (dd, J=8,1, 1,0Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 1,0Гц, 1H), 7,36 (ddd, J=8,1, 8,0, 1,0Гц, 1H), 7,22 (ddd, J=8,3, 8,0, 1,0Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,60-4,20 (ушир. s, 2H), 3,90-3,20 (ушир. m, 4H), 1,80-1,40 (ушир. m, 6H).

В. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [3-(піперидин-1-карбоніл)-нафтаден-2-ілі]-амід.

3-Аміно-2-нафтойної кислоти піперидин амід (263мг, 1,03ммоль), 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолу (295мг, 1,24ммоль) та піридину (0,242мл, 3ммоль) додавали DCM (10мл) та дозволяли перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 1N HCl та екстрагували двічі DCM. Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/EtOAc), одержуючи бажаний продукт у вигляді злегка неоднорідної оранжевої твердої речовини. Розтирання в порошок та перемішування з метанолом при температурі навколишнього середовища протягом ночі давало зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді білої пудри, яку збирали фільтруванням під вакуумом та сушили на повітрі (308мг, 66 %). MS (ESI): m/z 453 [M+H]⁺, 475 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,88 (s, 1H), 8,26 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,19 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,49 (аром, m, 1H), 7,41 (аром, m, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,70-2,70 (ушир. m, 4H), 1,80-1,30 (ушир. m, 6H). Елементний аналіз: розраховано для C₂₂H₂₀N₄O₃S₂, С 58,39, Н 4,45, N 12,38, знайдено С 58,66, Н 4,57, N 12,49.

Приклад 5



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 4-Бром-2-нітробензойна кислота.

Суміш 4-бром-2-нітротолуолу (5,0г, 23ммоль), KMnO_4 (10,9г, 69ммоль) та води (250мл) кип'ятили протягом ночі в 1л кругло-донній колбі, постаченій дефлегматором. Коричневий суспендований MnO_2 видаляли за допомогою фільтрування через підкладку з діатомної землі. Відфільтрований осад промивали водою. Основний фільтрат підкислювали до pH ~ 1 концентрованою HCl та екстрагували EtOAc (3х300мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4) та концентрували під вакуумом, одержуючи чисту бензойну кислоту (1,22г, 22 %). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 8,07 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H), 7,85 (dd, $J=8,2$, 1,9Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H). MS (ESI): нег. іон m/z 244 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

В 4-Бром-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

Суспензію 4-бром-2-нітробензойної кислоти (0,60г, 2,44ммоль) в тіоніл хлориді (8мл) нагрівали до температури зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційна суміш ставала однорідною. Суміш охолоджували та концентрували під вакуумом, одержуючи 4-бром-2-нітробензоїл хлорид у вигляді білої твердої речовини, яку негайно використовували в наступній реакції. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,20 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H), 7,92 (dd, $J=8,2$, 1,9Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H). До розчину 4-бром-2-нітробензоїл хлориду (2,44ммоль) в DCM (15мл) при температурі навколишнього середовища додавали піперидин (1,2мл, 12,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, потім виливали у воду та екстрагували DCM (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4) та концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/ EtOAc), одержуючи зазначений у заголовку амід у вигляді білої твердої речовини (0,52г, 76%). MS (ESI): m/z 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3)-(ротамерне уширення) 8,33 (d, $J=1,9\text{Гц}$, 1H), 7,82 (dd, $J=8,1$, 1,9Гц, 1H), 7,27 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 3,82-3,65 (ушир. m, 2H), 3,16 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 1,90-1,35 (ушир. m, 6H).

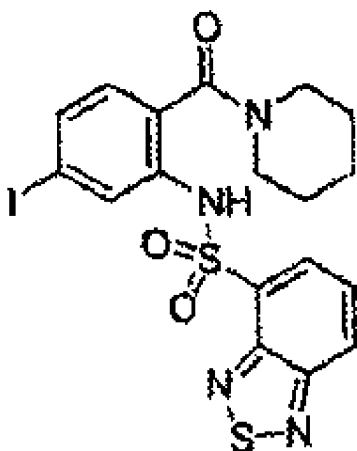
С. 4-Бром-2-амінобензойної кислоти піперидин амід.

Розчин 4-бром-2-нітробензойної кислоти піперидин амиду (0,206г, 0,66ммоль) в 1:1 EtOAc/DCM (10мл) обробляли твердим $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,595г, 2,6ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин, потім виливали в насичений водний NaHCO_3 , що призводило до утворення желатинової емульсії. Емульсію екстрагували DCM (2х). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/ EtOAc), одержуючи бажаний анілін у вигляді білої твердої речовини (0,16г, 86 %). MS (ESI): m/z 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 305 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3)-(ротамерне уширення) 6,72 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 6,67 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 6,62 (dd, $J=8,1$, 1,8Гц, 1H), 4,90-3,90 (ушир. s, 2H), 3,70-3,30 (ушир. m, 4H), 1,75-1,45 (ушир. m, 6H).

Д. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

До розчину 4-бром-2-амінобензойної кислоти піперидин амиду (0,145г, 0,51ммоль) додавали піридин (0,062мл, 0,76ммоль) та 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (0,129г, 0,55ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 годин, потім виливали в 1N HCl та екстрагували DCM (2х). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/ EtOAc), одержуючи зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,18г, 74 %). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,68\text{хв}$ (одичинний пік). MS (ESI): m/z 481/483 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 503 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; нег. іон m/z 479/481 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3)-(ротамерне уширення) 8,95 (s, 1H), 8,25 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,80 (d, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 7,68 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,14 (dd, $J=8,2$, 1,8Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 3,70-2,70 (ушир. m, 4H), 1,80-1,30 (ушир. m, 6H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}_2$, C 44,91, H 3,56, N 11,64; знайдено C 44,52, H 3,23, N 11,25.

Приклад 6



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-йод-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 4-Йодо-2-нітробензойна кислота.

4-Йодо-2-нітротолуол (9,0г, 34,2ммоль), KMnO_4 (22,0г, 139ммоль) та воду (340мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Одержану коричневу суспензію MnO_2 відфільтровували через підкладку з діатомної землі та відфільтрований осад промивали водою. Основний фільтрат підкислювали концентрованою HCl , що викликало кристалізацію бажаної кислоти. Кристали збирали фільтруванням під вакуумом та сушили, одержуючи 1,86г кислоти. Маточний розчин екстрагували DCM (3x200мл) та об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом, додатково одержуючи 0,16г бензойної кислоти. Повний вихід = 2,02г (20 %). ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): 8,13 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 8,01 (dd, $J=8,1$, 1,6Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

В. 4-Йодо-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

Суспензію 4-йод-2-нітробензойної кислоти (1,0г, 3,4ммоль) в тіоніл хлориді (10мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 45хв. Реакційна суміш ставала однорідною. Суміш охолоджували та концентрували під вакуумом, одержуючи 4-йод-2-нітробензоїл хлорид у вигляді жовтого масла, яке використовували негайно в наступній реакції. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 8,38 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 8,12 (dd, $J=8,1$, 1,6Гц, 1H), 7,48 (d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H). До розчину 4-йод-2-нітробензоїл хлориду (3,4ммоль) в DCM (10мл) при температурі навколишнього середовища додавали піперидин (1,3мл, 13,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 годин, потім виливали в 1N HCl та екстрагували DCM (2x). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначений у заголовку амід у вигляді білої твердої речовини (1,2г, 98 %). MS (ESI): m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,51 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 8,01 (dd, $J=8,0$, 1,6Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 3,85-3,65 (ушир. м, 2H), 3,16 (t, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 1,90-1,35 (ушир. м, 6H).

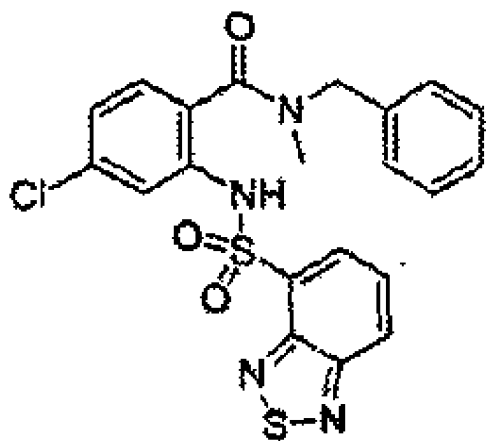
С. 4-Йодо-2-амінобензойної кислоти піперидин амід.

Розчин 4-йод-2-нітробензойної кислоти піперидин амиду (0,21г, 0,58ммоль) в EtOAc (5мл) обробляли твердим $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,654г, 2,9ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 годин, потім виливали в насичений водний NaHCO_3 , що призводило до утворення желатинової емульсії. Емульсію екстрагували DCM (5x). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом, одержуючи анілін у вигляді жовтої піни (0,19г, 100%). MS (ESI): m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 7,08 (d, $J=1,1\text{Гц}$, 1H), 7,03 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 6,77 (dd, $J=8,0$, 1,1Гц, 1H), 4,50-4,20 (ушир. s, 2H), 3,80-3,20 (ушир. м, 4H), 1,75-1,45 (ушир. м, 6H).

Д. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-йод-2-(піперидин-1-карбоніл)-фенілі]-амід.

До розчину 4-йод-2-амінобензойної кислоти піперидин амиду (0,19г, 0,58ммоль) додавали піридин (0,141мл, 1,74ммоль) та 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (0,153г, 0,64ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 12 годин, потім виливали в 1N HCl та екстрагували DCM (2x). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/ EtOAc), потім повторно кристалізували (метанол/ DCM), одержуючи зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді білих кристалів (0,23г, 75 %). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,79\text{хв}$ (одиночний пік). MS (ESI) m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 551 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,90 (s, 1H), 8,27 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,02 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=8,0$, 1,6Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 3,70-2,70 (ушир. м, 4H), 1,75-1,30 (ушир. м, 6H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}_3\text{S}_2$, С 40,92, Н 3,24, N 10,60; знайдено С 41,04, Н 3,00, N 10,47.

Приклад 7



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-метил-бензамід.

А. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлорбензойної кислоти метиловий ефір.

До розчину метил 2-аміно-4-хлорбензоату (7,0г, 37,7ммоль) в DCM (75мл) при температурі навколишнього середовища додавали 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (9,45г, 39,6ммоль), піридин (9,1мл, 112ммоль) та DMAP (0,23г, 1,88ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, виливали в 1N HCl (200мл) та екстрагували DCM (2x100мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/EtOAc), одержуючи зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (11,65г, 80 %). MS (ESI): нег. іон m/z 382 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 11,38 (s, 1H), 8,40 (dd, $J=7,2$, 1,2Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,2Гц, 1H), 7,80 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8$, 7,2Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 3,92 (s, 3H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, C 43,81, H 2,63, N 10,95; знайдено C 44,19, H 3,00, N 11,23.

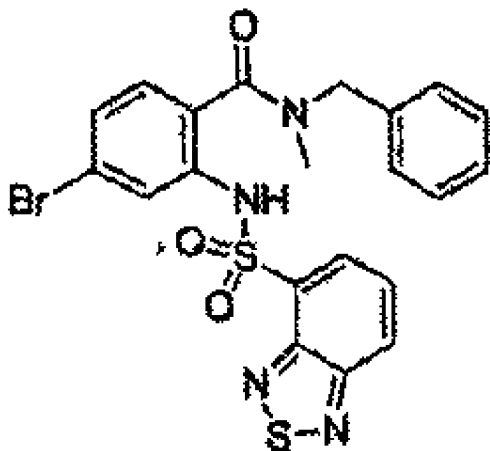
В. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлорбензойна кислота.

До перемішаної суспензії метилового ефіру 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлорбензойної кислоти (2,0г, 5,2ммоль) в THF (12мл) при температурі навколишнього середовища додавали 2М водний LiOH (10мл). Одержану оранжеву суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім виливали в 0,5M HCl (150мл), що викликало осадження бажаної бензойної кислоти. Після перемішування суміші протягом декількох хвилин, щоб завершити осадження, продукт збирали за допомогою фільтрування під вакуумом та сушили на повітрі, одержуючи кислоту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,87г, 97 %). MS (ESI): нег. іон m/z 368 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 11,22 (ушир. s, 1H), 8,43 (dd, $J=7,2$, 1,0Гц, 1H), 8,26 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8$, 7,2Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,8$, 2,0Гц, 1H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, C 42,22, H 2,18, N 11,36; знайдено C 41,92, H 2,50, N 11,38.

С. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-метилбензамід.

До розчину 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлорбензойної кислоти (18мг, 0,05ммоль) в суміші THF (0,08мл) та DMF (0,40мл) при температурі навколишнього середовища додавали піридин (0,012мл, 0,15ммоль) та потім О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронід гексафторфосфат (HATU) (0,038г, 0,1ммоль). Реакційну суміш струшували протягом 1 годин на струшуючому приладі. Додавали N-метилбензиламін (0,013мл, 0,1ммоль). (Якщо амін знаходився у вигляді солі, тоді також могли додавати основу Хюніга (0, мл, 0,1ммоль).) Реакційну суміш струшували протягом 1 години. Додавали TFA (0,050мл), щоб погасити реакцію. Суміш розбавляли DMF (1мл) та продукт амід отримували очищенням всієї реакційної суміші за допомогою препаративної ВЕРХ. Зазначений у заголовку амід отримували у вигляді твердої речовини (8мг, 33 %). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,94$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,15 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,29-8,18 (ушир. m, 1H), 7,79-7,63 (ушир. m, 2H), 7,48-7,26 (ушир. m, 4H), 7,15-6,83 (ушир. m, 2H), 7,02 (ушир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,65-4,37 (ушир. s, 1,3H), 4,37-4,00 (ушир. s, 0,7H), 3,15-2,70 (ушир. s, 1,1H), 2,70-2,35 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 8



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-бром-N-метилбензамід.

А. Метил 2-аміно-4-бромбензоат.

До перемішаного розчину 4-бром-2-нітробензойної кислоти (приклад 5) (3,81г, 15ммоль) в DMF (30мл) при 0°C додавали 1,8-діазабіклоундекан (DBU) (10,3мл, 75ммоль) та потім метил йодид (4,67мл, 75ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15хв при 0°C, потім дозволяли нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш виливали у воду та екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2х), сушили (MgSO₄) та концентрували під вакуумом. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (гексани/EtOAc), одержуючи метил 4-бром-2-нітробензоат у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,52г, 90 %). До розчину нітробензоату (3,52г, 13,5ммоль) в 1:1 EtOAc/DCM (30мл) при температурі навколишнього середовища додавали SnCl₂·2H₂O (15,27г, 67ммоль). Реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом ночі. Розчинники упарювали під вакуумом та залишок розподіляли між насиченим водним NaHCO₃ та DCM. Шари відокремлювали та водний шар далі екстрагували DCM (2х). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄) та концентрували під вакуумом, одержуючи чистий амінобензоат у вигляді білої твердої речовини (2,89г, 93%). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,70 (d, J=8,6Гц, 1H), 6,84 (d, J=1,9Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,6, 1,9Гц, 1H), 5,78 (ушир. s, 2H), 3,86 (s, 3H).

В. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-бензойної кислоти метиловий ефір.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: метил 2-аміно-4-бромбензоат (2,89г, 12,5ммоль), 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (3,54г, 15ммоль), піридин (2,0мл, 25ммоль) та DCM (40мл). Одержували зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (3,95г, 75 %). MS (ESI): нег. іон m/z 426 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,34 (ушир. s, 1H), 8,40 (dd, J=7,0, 0,9Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,8, 0,9Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,5, 1,8Гц, 1H), 3,92 (s, 3H).

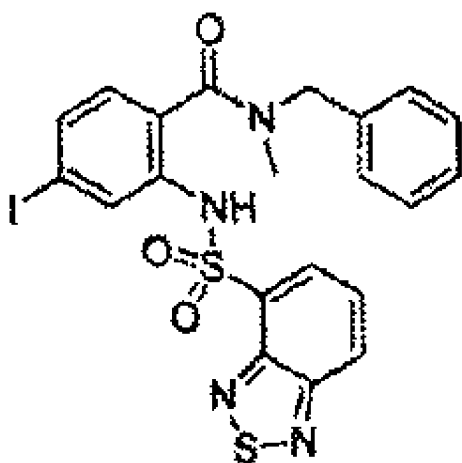
С. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бромбензойна кислота.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бромбензойної кислоти метиловий ефір (2,95г, 6,89ммоль), THF (20мл) та 2М водний LiOH (18мл). Зазначену у заголовку кислоту отримували у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,87г, 97%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 11,14 (ушир. s, 1H), 8,42 (dd, J=7,2, 1,1Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,8, 1,1Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,82 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,8, 7,2Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,5, 1,6Гц, 1H).

Д. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-бром-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бромбензойної кислоти (21мг, 0,05ммоль), THF (0,08мл), DMF (0,40мл), піридин (0,012мл, 0,15ммоль), HATU (0,038г, 0,1ммоль) та N-метилбензиламіну (0,013мл, 0,1ммоль). Зазначений у заголовку амід одержували у вигляді твердої речовини (13мг, 50%). ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,91хв (одиночний пік). MS (ESI): m/z 517/519 [M+H]⁺, 539/541 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,07 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, J=6,9Гц, 1H), 8,3-8,2 (ушир. m, 1H), 7,9-7,8 (ушир. m, 1H), 7,8-7,65 (ушир. m, 1H), 7,45-7,25 (ушир. m, 4H), 7,2-7,0 (ушир. m, 2H), 6,95 (ушир. d, J=8,5Гц, 1H), 4,65-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,15-2,75 (ушир. s, 1,1H), 2,70-2,35 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 9



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-йод-N-метил-бензамід.

А. Метил 2-аміно-4-йодбензоат.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 8, використовуючи наступні реагенти: 4-йод-2-нітробензойна кислота (див. приклад 6) (2,32г, 7,9ммоль), DMF (30мл), DBU (2,4мл, 16ммоль) та метил йодид (1,5мл, 24ммоль). Метил 4-йод-2-нітробензоат отримували у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,30г, 95%). Проміжний нітробензоат потім відновлювали, використовуючи наступні реактиви: нітробензоат (2,29г, 7,4ммоль), 1:1 EtOAc/DCM (10мл), та $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (8,35г, 37ммоль). Зазначений у заголовку амінобензоат отримували у вигляді жовтої твердої речовини (1,87г, 91 %). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 7,52 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,07 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 6,96 (dd, $J=8,5, 1,6\text{Гц}$, 1H), 5,72 (ушир. s, 2H), 3,86 (s, 3H).

В. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-бензойної кислоти метиловий ефір.

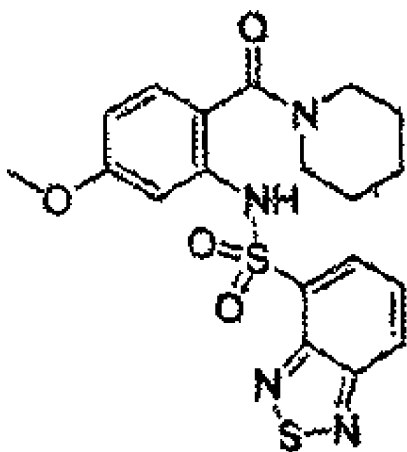
Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: метил 2-аміно-4-йодбензоат (1,60г, 5,8ммоль), 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (1,76г, 7,51ммоль), піридин (0,93мл, 11,5ммоль) та DCM (45мл). Одержували зазначений у заголовку сульфонамід у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,87г, 68 %). MS (ESI): нег. іон m/z 474 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 11,26 (ушир. s, 1H), 8,40 (dd, $J=7,0, 1,0\text{Гц}$, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8, 1,0\text{Гц}$, 1H), 8,12 (d, $J=1,5\text{Гц}$, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8, 7,0\text{Гц}$, 1H), 7,53 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,32 (dd, $J=8,5, 1,5\text{Гц}$, 1H), 3,91 (s, 3H).

С. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йодбензойної кислоти.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йодбензойної кислоти метиловий ефір (1,87г, 3,93ммоль), THF (20мл) та 2М водний LiOH (18мл). Зазначену у заголовку кислоту отримували у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,24г, 69 %). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 11,03 (ушир. s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,2, 1,1\text{Гц}$, 1H), 8,1,9 (dd, $J=8,8, 1,1\text{Гц}$, 1H), 8,09 (d, $J=1,6\text{Гц}$, 1H), 7,69 (dd, $J=8,8, 7,2\text{Гц}$, 1H), 7,56 (d, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,30 (dd, $J=8,5, 1,6\text{Гц}$, 1H).

Д. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-йод-N-метил-бензамід. Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 7, використовуючи наступні реагенти: 2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йодбензойну кислоту (23 мг, 0,05ммоль), THF (0,08мл), DMF (0,40мл), піридин (0,012мл, 0,15ммоль), HATU (0,038г, 0,1ммоль) та N-метилбензиламін (0,013мл, 0,1ммоль). Зазначений у заголовку амід отримували у вигляді твердої речовини (14мг, 50 %). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,97\text{хв}$ (одиночний пік). MS (ESI): m/z 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 587 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,02 (ушир. s, 1H), 8,31 (ушир. d, $J=6,7\text{Гц}$, 1H), 8,3-8,2 (ушир. m, 1H), 8,05-7,95 (ушир. m, 1H), 7,85-7,65 (ушир. m, 1H), 7,45-7,25 (ушир. m, 5H), 7,15-7,0 (ушир. m, 1H), 6,79 (ушир. d, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 4,6-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,35-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,05-2,75 (ушир. s, 1,1H), 2,65-2,35 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 10



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. (4-Метокси-2-нітро-Феніл)-піперидин-1-іл-метанон.

До перемішаного розчину (4-йод-2-нітро-феніл)-піперидин-1-іл-метанону (100мг, 0,28ммоль) в метанолі (2,0мл) додавали CuI (5,0г, 0,027ммоль), 1,10-фенантролін (10мг, 0,055ммоль) та карбонат цезію (180мг, 0,55ммоль). Реакційну суміш нагрівали в запаяній пробірці до 110 °С протягом 24 годин, після чого її охолоджували до кімнатної температури. Суміш поміщали у DCM (5мл) та промивали водою. Органічні шари сушили (MgSO_4), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Одержане масло очищали на силікагелі (MPLC, 20% гексани/80 % EtOAc), одержуючи продукт ефіру (70мг, 0,26ммоль, 96%). ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,17$. MS (ESI): m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 287 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

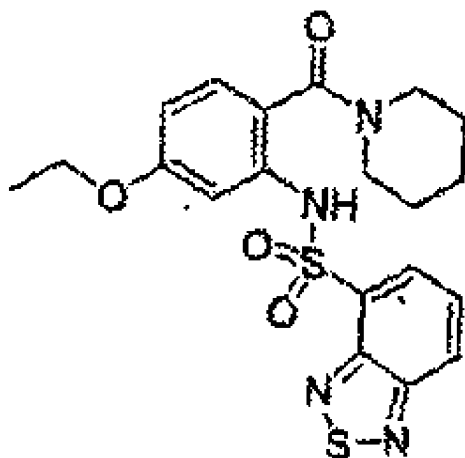
В. (2-Аміно-4-метокси-феніл)-піперидин-1-іл-метанон.

(4-Метокси-2-нітро-феніл)-піперидин-1-іл-метанон (70мг, 0,27ммоль) розчиняли в 1:1 DCM/EtOAc (10мл) та додавали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (300мг, 1,32ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували за допомогою струшування з водним NaHCO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (50мг, 0,21ммоль, 81 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): $R_f=0,39$. MS (ESI): m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 257 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

С. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

4-Хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (60мг, 0,26ммоль) додавали до розчину (2-аміно-4-метокси-феніл)-піперидин-1-іл-метанону (50мг, 0,21ммоль) та піридину (0,026мл, 0,32ммоль) в DCM (3мл). Суміш залишали протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло поміщали в 8мл EtOAc та промивали 1N HCl. Органічний шар сушили (MgSO_4) відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (40мг, 0,092ммоль, 43 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): $R_f=0,28$. MS (ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 455 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,08\text{хв}$ (одичинний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,34 (s, 1H), 8,23 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (dd, $J=5,5$, 2,5Гц, 1H), 6,98 (d, $J=12\text{Гц}$, 1H), 6,53 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,10 (ушир. s, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H).

Приклад 11

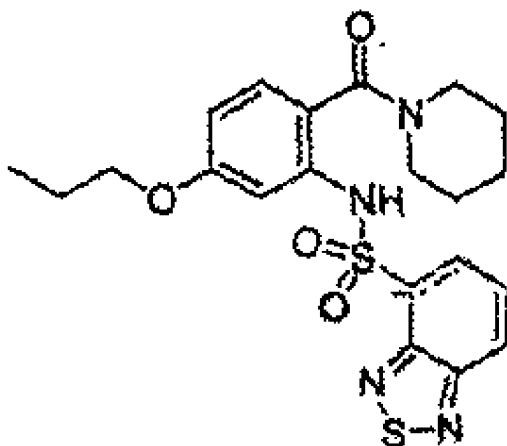


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано для метил ефірного аналогу в прикладі 10, замінюючи метанол на

етанол в Стадії А. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,33$. MS (ESI): m/z 447 $[M+H]^+$, 469 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,56$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,34 (s, 1H), 8,23 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=12$ Гц, 1H), 6,53 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,16 (ушир. s, 4H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H), 1,40 (t, 7Гц, 3H).

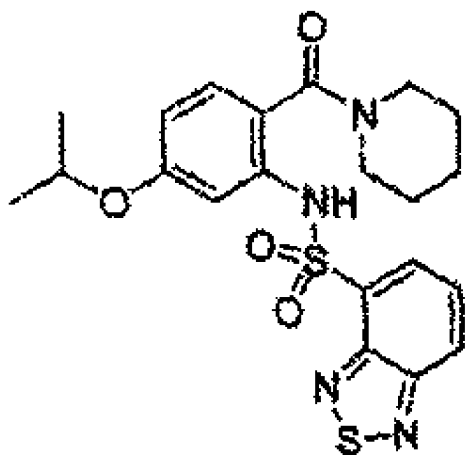
Приклад 12



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пропокси-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано для метил ефірного аналогу в прикладі 10, замінюючи метанол на н-пропанол в Стадії А. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,34$. MS (ESI): m/z 461 $[M+H]^+$, 483 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,96$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,34 (s, 1H), 8,23 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,22 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=12$ Гц, 1H), 6,52 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 3,89 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,16 (ушир. s, 4H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,42 (ушир. s, 4H), 1,02 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

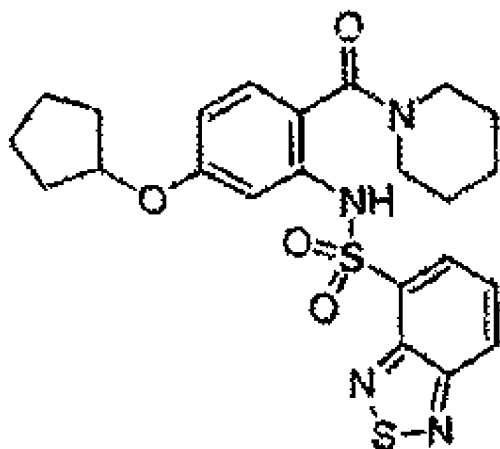
Приклад 13



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізопропокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано для метил ефірного аналогу в прикладі 10, замінюючи метанол на заміщений і-пропанол в Стадії А. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани) $R_f=0,40$. MS (ESI): m/z 461 $[M+H]^+$, 483 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,86$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,33 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,20 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J=12$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,16 (ушир. s, 4H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,42-1,38 (ушир. s, 4H), 1,31 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

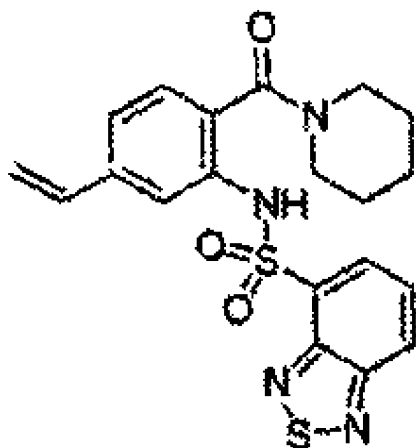
Приклад 14



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [5-циклопентилокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано для метил ефірного аналогу в прикладі 10, замінюючи метанол на заміщений цикlopентанол в Стадії А. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,37$. MS (ESI): m/z 487 $[M+H]^+$, 509 $[M+Na]^+$ ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,45$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,35 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,18(d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=12$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=8,6$, 2,5Гц, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,16 (ушир. s, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,42 (m, 4H).

Приклад 15



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-вініл-феніл]-амід.

А. 2-Нітро-4-вінілбензойної кислоти піперидин амід.

До перемішаного розчину тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (6мг, 0,0054ммоль), 4-бром-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (приклад 5; 85мг, 0,27ммоль) та толуолу (10мл) додавали трибутилвінілстанан (0,087мл, 0,30ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали до 115°C протягом 12 годин, після чого її охолоджували до кімнатної температури. Суміш поміщали в EtOAc (20мл) та промивали водою та водним $NaHCO_3$. Органічні шари сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Одержане масло очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи продукт (40мг 0,15ммоль, 57 %). ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,25$. MS (ESI): m/z 261 $[M+H]^+$, 283 $[M+Na]^+$.

В. 2-Аміно-4-вінілбензойної кислоти піперидин амід.

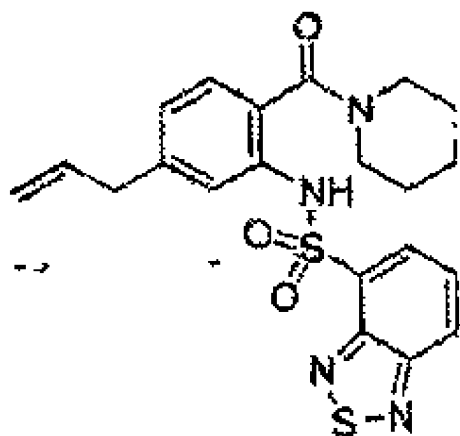
Розчин 2-нітро-4-вінілбензойної кислоти піперидин амід (40мг, 0,15ммоль) розчиняли в 1:1 EtOAc/DCM (10мл) та додавали $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (173мг, 0,77ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували за допомогою струшування з водним $NaHCO_3$. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (30мг, 0,13ммоль, 86 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): $R_f=0,42$. MS (ESI): m/z 231 $[M+H]^+$, 253 $[M+Na]^+$.

С. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-вініл-феніл]-амід.

4-Хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (37мг, 0,16ммоль) додавали до розчину 2-аміно-4-вінілбензойної кислоти піперидин амід (30мг, 0,13ммоль) та піридину (0,016мл, 0,20ммоль) в DCM (3мл). Суміш залишали протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло поміщали в 8мл EtOAc та промивали 1N HCl. Органічний шар сушили ($MgSO_4$),

відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (20мг, 0,047ммоль, 36 %). ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,47$. MS (ESI): m/z 429 $[M+H]^+$, 451 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,46$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,95 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J=14$ Гц, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,73 (d, $J=13$ Гц, 1H), 5,29 (d, $J=11$ Гц, 1H), 3,41-2,90 (ушир. s, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (ушир. s, 4H).

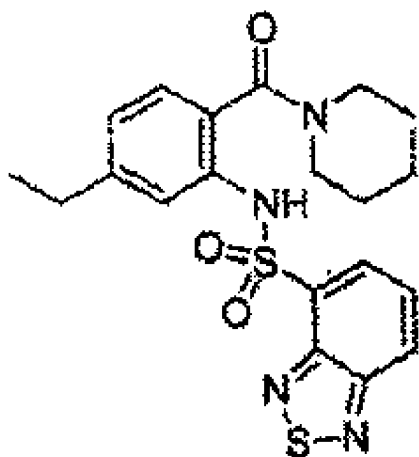
Приклад 16



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аліл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 15, замінюючи трибутилвінілстанан на алілтрибутилстанан в Стадії А. ТШХ (силікагель, 31 EtOAc/гексани.): $R_f=0,53$. MS (ESI): m/z 443 $[M+H]^+$, 465 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,63$ хв (одиничний пік) 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,94 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,98 (d, 13Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8$ Гц, 1H), 5,93-5,79 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,32 (6, $J=7$ Гц, 2H); 3,28-2,96 (ушир. s, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,44 (ушир. s, 4H). Елементний аналіз, розраховано для $C_{21}H_{22}N_4O_3S_2$, С 56,99, Н 5,01, N 12,66; знайдено С 56,60, Н 5,40, N 12,28.

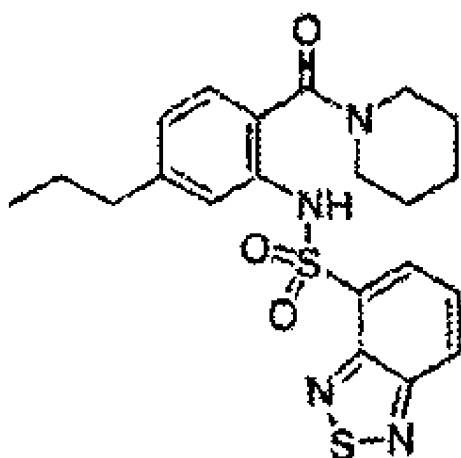
Приклад 17



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етил-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

До перемішаного розчину 2-нітро-4-вінілбензойної кислоти піперидин амиду (100мг, 0,39ммоль) в метанолі (15мл) додавали Pd на вугіллі (10%ваг., 25мг). Реакційну суміш утримувалася під ~1атм. H_2 та перемішували протягом 12 годин. Суміш відфільтровували через діатомну землю та концентрували під вакуумом, одержуючи (4-етил-2-нітро-феніл)-піперидин-1-іл-метанон, який потім відновлювали до (2-аміно-4-етил-феніл)-піперидин-1-іл-метанону $SnCl_2 \cdot 2H_2O$, як описано в прикладі 5. Зазначену у заголовку сполуку одержували з аніліну (90мг, 0,39ммоль) та 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолу (181мг, 0,78ммоль) та очищали, як описано в прикладі 15. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,32$. MS (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$, 453 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,52$ хв (одиничний пік) 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,95 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,65 (dd, $J=8,8$, 7Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=7,9$, 1,6Гц, 1H), 3,14 (ушир. s, 4H), 2,60 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H), 1,17 (t, $J=7,6$ Гц, 3H). Елементний аналіз: розраховано для $C_{20}H_{22}N_4O_3S_2$, С 55,79, Н 5,15, N 13,01, знайдено С 55,44, Н 5,50, N 12,62.

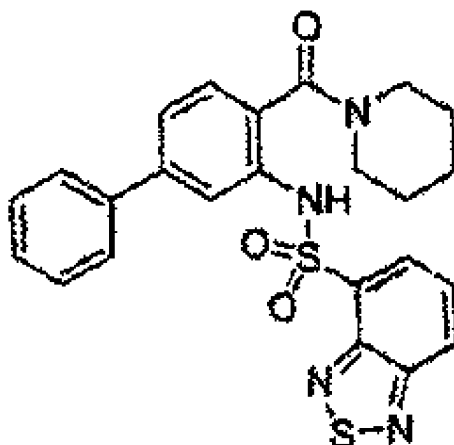
Приклад 18



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пропіл-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували за допомогою відновлення 2-аліл-2-нітробензойної кислоти піперидин амід у якості описано в загальній методиці прикладу 17. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,30$. MS (ESI): m/z 445 $[M+H]^+$, 467 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,04$ хв (одичний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,94 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,65 (dd, $J=8,8$, 7Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J=7,9$, 1,6Гц, 1H), 3,10 (ушир. s, 4H), 2,52 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,61 -1,52 (m, 4H), 1,43 (ушир. s, 4H), 0,87 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

Приклад 19



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-(піперидин-1-карбоніл)-біфеніл-3-іл]-амід.

А. 3-Нітробіфеніл-4-карбонової кислоти піперидин амід.

4-Бром-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (приклад 5; 100мг, 0,32ммоль) та 2М Na_2CO_3 (0,32мл, 0,64ммоль, водний) додавали до розчину тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (15мг, 0,013ммоль) в етилен гліколь диметилловому ефірі (8мл) та реакційну суміш перемішували протягом 15хв. Фенілборну кислоту (39мг, 0,32ммоль) додавали до суміші, яку потім нагрівали до 80 °С протягом 12 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, поміщали в 10мл DCM та промивали водою та сольовим розчином. Органічні шари сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та концентрували під вакуумом. Одержане масло очищали на силікагелі (MPLC, 85 % гексани/15% EtOAc), одержуючи продукт (60мг, 0,19ммоль). ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,54$. MS (ESI): m/z 311 $[M+H]^+$, 333 $[M+Na]^+$.

В. 3-Амінобіфеніл-4-карбонової кислоти піперидин амід.

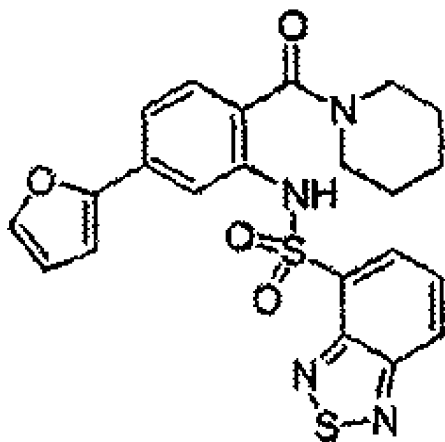
3-Нітробіфеніл-4-карбонової кислоти піперидин амід (60мг, 0,19ммоль) розчиняли в 1:1 DCM/EtOAc (8мл) та додавали $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (218мг, 0,97ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували струшуванням з водним $NaHCO_3$. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (53мг, 0,19ммоль, 98 %).

С. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4-(піперидин-1-карбоніл)-біфеніл-3-іл]-амід.

4-Хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (50мг, 0,21ммоль) додавали до розчину 3-амінобіфеніл-4-карбонової кислоти піперидин амід (60мг, 0,21ммоль) та піридину (0,025мл, 0,32ммоль) в DCM (8мл). Суміш залишали протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло поміщали в 10мл EtOAc та промивали 1N HCl. Органічний шар сушили ($MgSO_4$),

відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (80мг, 0,17ммоль, 80%). ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,38$. MS (ESI): m/z 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,02$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,22 (ушир. s, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,47 (ушир. s, 4H).

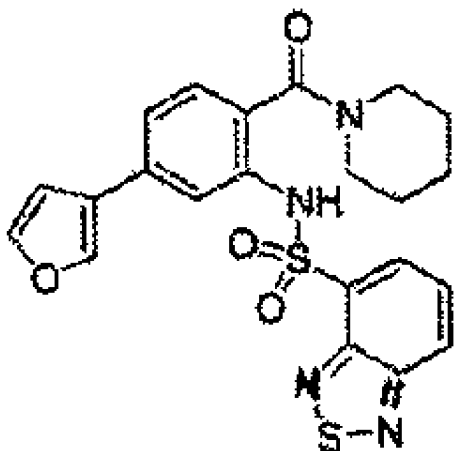
Приклад 20



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фуран-2-іл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 19, замінюючи фенілборну кислоту на 2-фурилборну кислоту в Стадії А. MS (ESI): m/z 469 $[M+H]^+$, 491 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,65$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,01 (s, 1H), 8,26 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,0$, 1H), 7,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,14 (ушир. s, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (ушир. s, 4H).

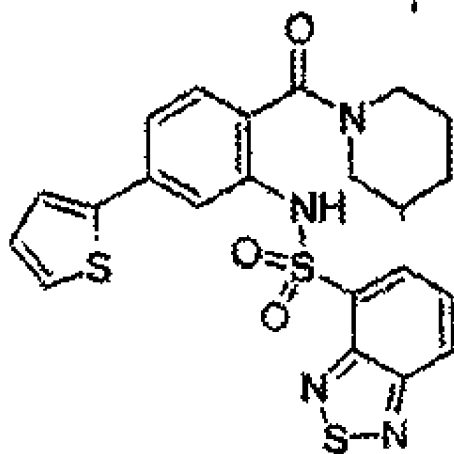
Приклад 21



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фуран-3-іл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 19, замінюючи фенілборну кислоту на 3-фурилборну кислоту в Стадії А. MS (ESI): m/z 469 $[M+H]^+$, 491 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,49$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,01 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,78 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (dd, $J=8,8$, 7Гц, 1H), 7,48 (t, $J=1,8$, 1H), 7,14 (dd, $J=8,0$, 1,6Гц, 1H), 7,04 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (m, 1H), 3,15 (ушир. s, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,44 (ушир. s, 4H).

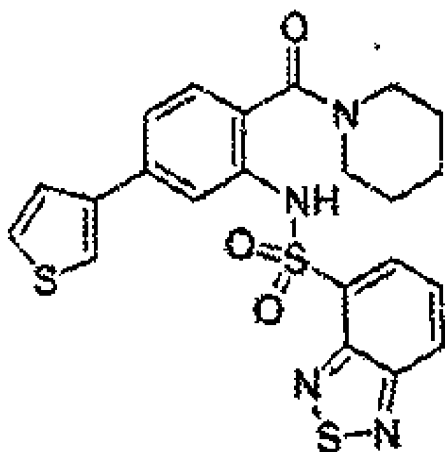
Приклад 22



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-тіофен-2-іл-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 19, замінюючи фенілборну кислоту на 2-тієнілборну кислоту в Стадії А. ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,37$. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,88$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,03 (s, 1H), 8,28 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32(m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,20 (ушир. s, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (ушир. s, 4H).

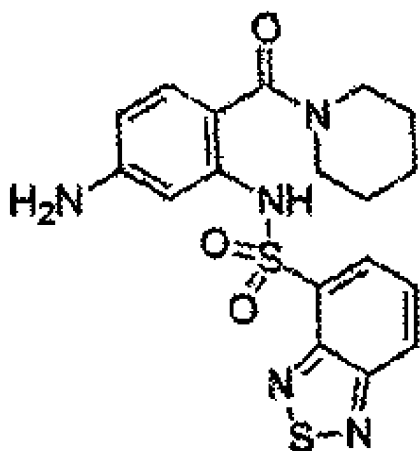
Приклад 23



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-тіофен-3-іл-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 19, замінюючи фенілборну кислоту на 3-тієнілборну кислоту в Стадії А. ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,33$. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,82$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,01 (s, 1H), 8,23 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,12 (ушир. s, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (ушир. s, 4H).

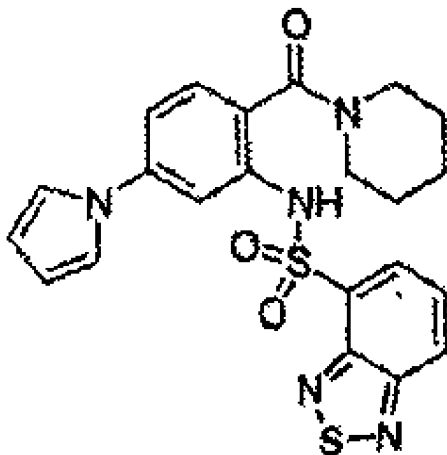
Приклад 24



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Розчин бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід (приклад 2; 90мг, 2,0ммоль) розчиняли в 1:1 EtOAc/DCM (10мл) та додавали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,3г, 10ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували струшуванням з водним NaHCO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (69мг, 1,7ммоль, 82%). ТШХ (сілікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,42$. MS (ESI): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=8,15\text{хв}$ (одиночний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,80 (s, 1H), 8,40 (dd, $J=8,8\text{Гц}$, 1,0Гц, 1H), 8,15 (dd, $J=7,0\text{Гц}$, 1,0Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=8,8\text{Гц}$, 1,0Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,74 (d, $J=2,2\text{Гц}$, 1H), 6,19 (dd, $J=8,4\text{Гц}$, 2,3Гц, 1H), 5,75 (d, $J=2,3\text{Гц}$, 2H), 2,96 (ушир. s, 4H), 1,45 (ушир. s, 2H), 1,24 (ушир. s, 4H).

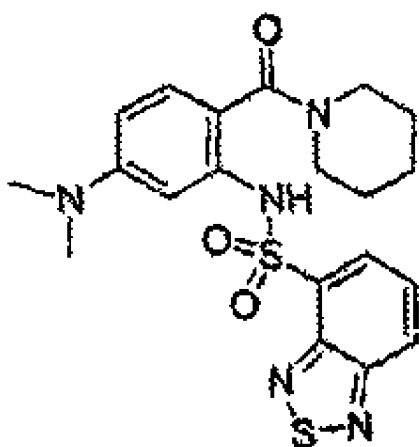
Приклад 25



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пірол-1-іл-феніл]-амід.

До перемішаного розчину бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-аміду (приклад 24; 25мг, 0,06ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (3мл) додавали 2,5-диметокситетрагідрофуран (8мкл, 0,06ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 45хв, після чого її охолоджували до кімнатної температури. Суміш поміщали в 4мл DCM та промивали водою. Органічний шар видаляли, сушили та очищали за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (12мг, 0,02ммоль, 43%). MS (ESI): m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,71\text{хв}$ (одиночний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,15 (s, 1H), 8,26 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,74 (d, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,67 (dd, $J=8,8$, 7Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,3\text{Гц}$, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,35 (t, $J=2,2\text{Гц}$, 2H), 3,23 (ушир. s, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (ушир. s, 4H).

Приклад 26

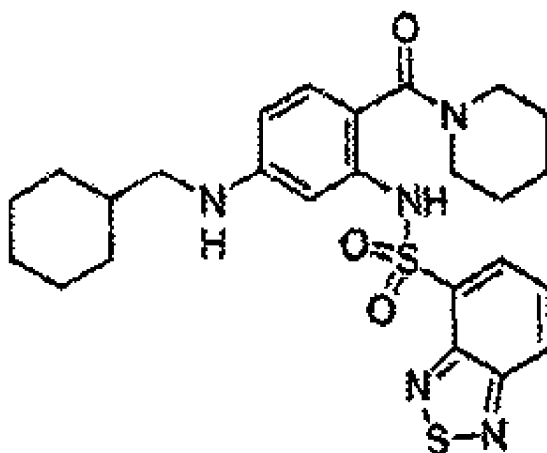


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-диметиламіно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

До перемішаного розчину бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід (приклад 24; 30мг, 0,072ммоль) в 2:1 ацетонітрил/DCM (6мл) додавали формальдегід (0,1мл, 3,6ммоль), ціаноборгідрид натрію (68мг, 1,08ммоль) та оцтову кислоту (12мкл). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали 1М NaOH, поки розчин стане основним. Суміш поміщали в DCM (5мл) та промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар видаляли, сушили та очищали за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (8мг, 0,02ммоль, 25 %) MS (ESI): m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=9,14$ хв (одиночний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,61 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 6,95 (d, $J=7,0$, 2,5Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,26 (dd, 8,7,2,5Гц, 1H), 3,16 (s, 4H), 2,95 (s, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (m, 4H).

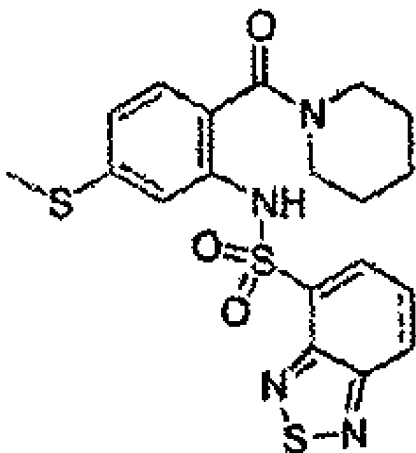
Приклад 27



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти
[5-(циклогексилметил-аміно)-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

До перемішаного розчину бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-аміду (приклад 24; 50мг, 0,12ммоль) в дихлоретані (4мл) додавали циклогексанкарбоксальдегід (43мкл, 0,36ммоль) та потім триацетоксиборгідрид натрію (50мг, 0,24ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Додавали 1М NaOH, поки розчин стане основним. Суміш поміщали в 5мл DCM та промивали водою та водним NaHCO_3 . Органічний шар видаляли, сушили та очищали за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (20мг, 0,04ммоль, 33 %). MS (ESI): m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 536 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,93$ хв (одиночний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 9,36 (s, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 2H), 7,63 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 6,85 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,15 (dd, $J=8,5$, 2,3Гц, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,90 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,22 (m, 3H), 0,96 (m, 2H)

Приклад 28



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.
А. 4-Меркапто-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

Нітрит натрію (278мг, 4,0ммоль) у воді (2мл) додавали по краплях до перемішаного розчину води (15мл), концентрованої HCl (1мл) та 4-аміно-2-нітробензойної кислоти піперидин аміду (приклад 2; 1,0г, 4,0ммоль) в THF (7мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20хв, після чого додавали О-етилксантогенову кислоту. Суміш перемішували при 0°C протягом 15хв, поступово нагрівали до 60°C, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Додавали 1,4-діоксан (15мл) та концентрований водний NH_4OH (15мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 1N HCl, поки розчин був нейтральним до рН паперу. Реакційну суміш поміщали в 40мл DCM та промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4), відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/ EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (210мг, 0,89ммоль, 22%). ТШХ (силікагель, EtOAc): $R_T=0,37$. MS (ESI): m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 289 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

В. 4-Метилтіо-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

До перемішаного розчину 4-меркапто-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (50мг, 0,19ммоль) та гідриду натрію (5мг, 0,21ммоль) в DMF (4мл) додавали йодометан (0,013мл, 0,21ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім поміщали в 10мл EtOAc та промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO₄), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (35мг, 0,12ммоль, 67 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): R_f=0,53.

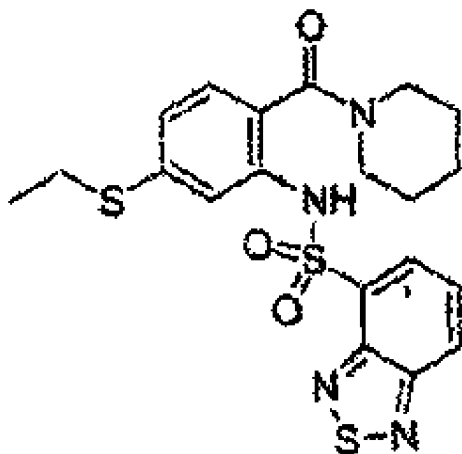
С. 2-Аміно-4-метилтіобензойної кислоти піперидин амід.

4-Метилтіо-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (35мг, 0,13ммоль) розчиняли в 1.1 DCM/EtOAc (6мл) та додавали SnCl₂·2H₂O (141мг, 0,62ммоль) Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували струшуванням з водним NaHCO₃. Органічний шар сушили (MgSO₄), відфільтровували та концентрували під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (30мг, 0,12ммоль, 98 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): R_f=0,48.

Д. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

4-Хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (45мг, 0,19ммоль) додавали до розчину 2-аміно-4-метилтіобензойної кислоти піперидин амід (40мг, 0,16ммоль) та піридину (0,019мл, 0,24ммоль) в DCM (5мл). Суміш залишали протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло поміщали в 10мл EtOAc та промивали 1N HCl. Органічний шар сушили (MgSO₄), відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (30мг, 0,067ммоль, 42 %). ТШХ (силікагель, EtOAc): R_f=0,54. MS (ESI): m/z 449 [M+H]⁺, 471 [M+Na]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,42хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,13 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,66 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,8Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,85 (dd, J=8,2, 1,8Гц, 1H), 3,17 (ушир. s, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H).

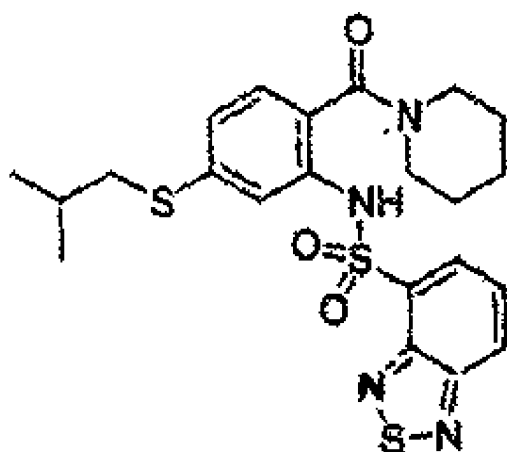
Приклад 29



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-етилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 28, замінюючи йодометан на йодоетан в Стадії В. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/рексани): R_f=0,25. MS (ESI): m/z 463 [M+H]⁺, 485 [M+Na]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,66хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,09 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,66 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,54 (d, J=1,7Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,1, 1,8Гц, 1H), 3,16 (ушир. s, 4H), 2,97 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H), 1,34 (t, J=7,4Гц, 3H).

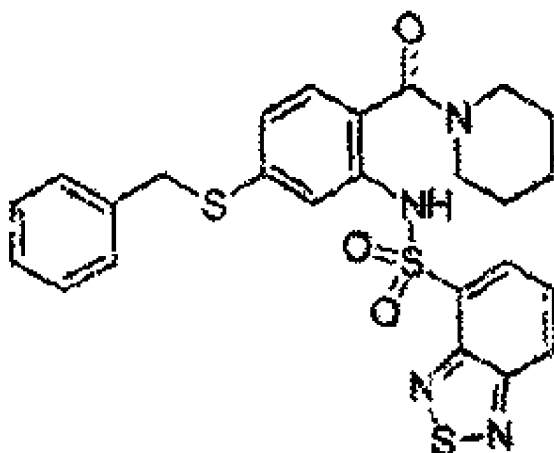
Приклад 30



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізобутилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 28, замінюючи йодом етан на ізобутилийодид в Стадії В. MS (ESI): m/z 491 $[M+H]^+$, 513 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,40$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,89 (m, 2H), 3,16 (ушир. s, 4H), 2,78 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (ушир. s, 4H), 1,04 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

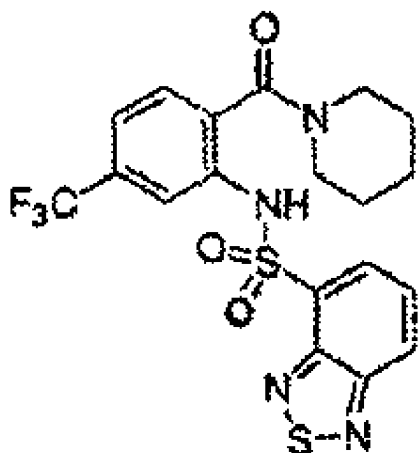
Приклад 31



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бензилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 28, замінюючи йодометан на бензилбромід в Стадії В. ТШХ (силікагель, 3:1 EtOAc/гексани): $R_T=0,32$. MS (ESI): m/z 525 $[M+H]^+$, 547 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,24$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,05 (s, 1H), 8,19 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,09 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 5H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,15 (ушир. s, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,37 (m, 4H).

Приклад 32



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-трифторметил-феніл]-амід.

А. 2-Нітро-4-трифторметилбензойної кислоти піперидин амід.

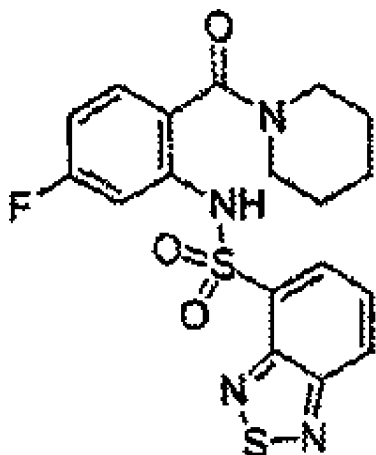
До розчину 2-нітро-4-трифторметилбензойної кислоти (1,1г, 4,7ммоль) в ацетонітрилі (20мл) додавали піперидин (0,42мл, 4,3ммоль) та потім 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDC) (0,98г, 5,1ммоль) та DMF (2мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, потім розбавляли EtOAc та повторно промивали 1N водним NaOH, потім сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), відфільтровували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи амід у вигляді білої твердої речовини (0,19г, 0,63ммоль, 13 %). ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,60$. MS (ESI): m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

В. 2-Аміно-4-трифторметилбензойної кислоти піперидин амід.

2-Нітро-4-трифторметилбензойної кислоти піперидин амід (0,19г, 0,63ммоль) розчиняли в 2:5 DCM/EtOAc (7мл) та додавали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,71г, 3,15ммоль). Суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім концентрували під вакуумом. Одержане масло суспендували в DCM та нейтралізували струшуванням з водним NaHCO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), відфільтровували, концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, EtOAc/гексани 20% до 70%), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (130мг, 0,48ммоль, 76 %). ТШХ (силікагель, 1:1 EtOAc/гексани): $R_f=0,65$. MS (ESI): m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 295 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

С. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(піперидин-1-карбоніл)-5-трифторметил-феніл]-амід, 4-Хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол (0,063г, 0,27ммоль) додавали до розчину 2-аміно-4-трифторметилбензойної кислоти піперидин амід (0,070г, 0,26ммоль) та піридину (0,030мл, 0,36ммоль) в DCM (1,5мл). Суміш залишали протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Потім леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло поміщали в EtOAc (10мл) та промивали 1N HCl. Органічний шар видаляли, сушили та очищали за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни (46мг, 0,098ммоль, 36%). MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,86 (ушир. s, 1H), 8,28 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,49-3,44 (ушир. s, 2H), 3,02-2,96 (ушир. s, 2H), 1,62 (ушир. s, 2H), 1,53-1,25 (ушир. s, 4H). Елементний аналіз, розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, С 48,50, Н 3,64, N 11,91; знайдено С 48,69, Н 3,43, N11,93.

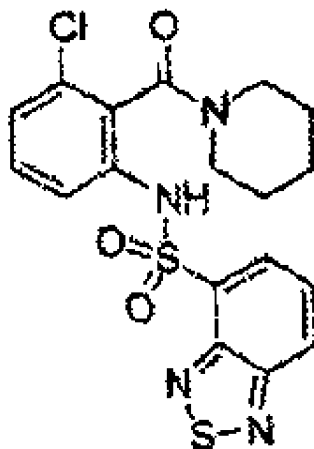
Приклад 33



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-фтор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано для трифторметильного аналога в прикладі 32, замінюючи 2-нітро-4-трифторметилбензойну кислоту на 2-нітро-4-фторметилбензойну кислоту в Стадії А. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,30$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 421 $[M+H]^+$, 443 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,18 (ушир. s, 1H), 8,29 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=10,8$, 2,5Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=8,6$, 6,1Гц, 1H), 6,71 (ddd, $J=8,6$, 7,0, 2,5Гц, 1H), 3,26-3,22 (ушир. s, 4H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,47 (ушир. s, 4H). Елементний аналіз: розраховано для $C_{18}H_{17}FN_4O_3S_2$, C 51,42, H 4,08, N 13,32; знайдено C 51,12, H 4,01, N 13,17

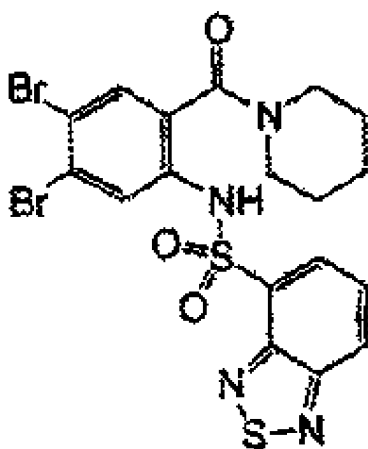
Приклад 34



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [3-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

До розчину 2-аміно-6-хлорбензойної кислоти (1,2г, 7,0ммоль) в ацетонітрилі (17мл) додавали піперидин (0,63мл, 6,3ммоль) та потім EDC (1,46г 7,6ммоль) та DMF (2,1мл). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали додаткових 20мол.% піперидину і EDC та реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Суміш розбавляли EtOAc та повторно промивали 1N NaOH, потім сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), відфільтровували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc, 15% до 70%), одержуючи аміно-6-хлорбензойної кислоти піперидин амід у вигляді білої твердої речовини (0,21г), який безпосередньо використовували в наступній реакції. Зазначену у заголовку сполуку одержували з аміно-6-хлорбензойної кислоти піперидин амід (60мг, 0,25ммоль), 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолу (61мг, 0,26ммоль) та піридину (0,031мл, 0,38ммоль) та очищали як описано в прикладі 32. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,15$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 437/439 $[M+H]^+$, 459/461 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 8,24 (dd, $J=3,3$, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=1,6$, 1,0Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (dd, $J=8,7$, 7,2Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=8,1$, 1,0Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,1$, 8,1Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=8,1$, 1,0Гц, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 1,65 (m, 5H), 1,48 (m, 1H).

Приклад 35



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. [5-Нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір.

До розчину 2-аміно-4-нітробензойної кислоти піперидин амід (приклад 2; 0,73г, 2,9ммоль) в сухому DMF (5мл) додавали триетиламін (TEA) (0,40мл, 2,9ммоль) та потім ди-трет-бутилдикарбонат (0,70г, 3,2ммоль). Через 24 години додатково додавали 0,45г ди-трет-бутилдикарбонату та суміш обережно нагрівали при 50°C. Реакцію контролювали за допомогою ТШХ. Леткі речовини відганяли під вакуумом та одержане масло очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc 10% до 70%), одержуючи бажаний Вос-захищений анілін (0,35г, 1,0ммоль, 34

MS (ESI): поз. іон m/z 372 $[M+Na]^+$, нег. іон m/z 348 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 9,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=8,2$, 2,3Гц, 1H), 3,73 (ушир. м, 2H), 3,33 (ушир. м, 2H), 1,62 (ушир. м, 3H), 1,57 (ушир. м, 3H), 1,53 (s, 9H).

В. [5-Аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір.

Розчин [5-нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (0,16г, 0,46ммоль) в етанолі (8мл), який містить 1,4-циклогексادیєн (0,64мл, 6,8ммоль) та Pd на вугіллі (10ваг.%, 0,022г) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Охолоджену суспензію відфільтровували через діатомну землю та концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc 10% до 50%), одержуючи анілін у вигляді твердої речовини (0,050г 0,16ммоль, 34 %). MS (ESI): m/z 320 $[M+H]^+$, 342 $[M+Na]^+$, 661 $[2M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 8,52 (ушир. s, 1H), 7,62 (ушир. s, 1H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,29 (ушир. d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,55 (m, 4H), 1,68 (m, 3H), 1,61 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

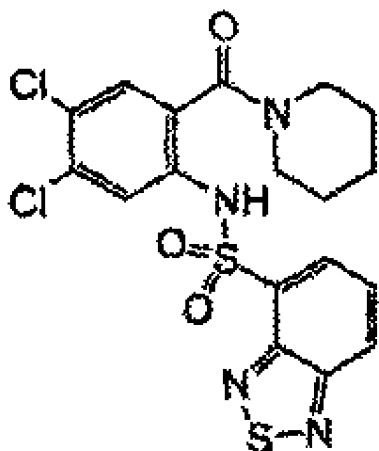
С. [4,5-Дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір.

Абсолютно суху круглодонну колбу очищали азотом та наповнювали $CuBr_2$ (0,040г, 0,18ммоль) і безводним ацетонітрилом (0,5мл). Через шприц додавали трет-бутилнітрил (90%, 0,028мл, 0,24ммоль) та реакційну суміш охолоджували в льоді з перемішуванням. [5-Аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (0,040г, 0,13ммоль) додавали малими порціями протягом 5хв. Реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 6,5 годин, потім розділяли між водою та EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc (2х) та об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином та сушили (Na_2SO_4). Неочищений продукт очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc 10% до 30%), одержуючи дибром арен у вигляді масла (0,016г, 0,035ммоль, 30%). MS (ESI): нег. іон m/z 459/461/463 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 8,55 (s, 1H), 7,88 (ушир. s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,56 (ушир. s, 4H), 1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Д. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

[4,5-Дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (0,015г, 0,032ммоль) розчиняли в TFA (2мл) та дозволяли залишатися при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. TFA видаляли під вакуумом, та одержане масло поміщали в DCM та промивали 5% водним $NaHCO_3$. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та концентрували, одержуючи анілін у вигляді неочищеного масла, яке використовували безпосередньо без очищення. Анілін сполучали з 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолом (0,010г, 0,039ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 32, одержуючи бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід (0,0034г, 0,0061ммоль, 20 %, дві стадії). ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,15$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z ~561 $[M+H]^+$, ~582 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,81 (s, 1H), 8,27 (dd, $J=4,1$, 1,0Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=6,0$, 1,0Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,3-2,8 (ушир. s, 4H), 1,72 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Приклад 36



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [4,5-дихлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 1-Бром-4,5-дихлор-2-нітро-бензол.

4-Бром-1,2-дихлорбензол (10,5г, 46,3ммоль) додавали до 25мл концентрованої сірчаної кислоти при 0°C. Протягом 40 хвилин додавали по краплях 1:1 суміш 70% азотної кислоти та концентрованої сірчаної кислоти (20мл). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища з перемішуванням протягом 0,5 годин, потім виливали на розколотий лід. Одержану суміш відфільтровували через папір та зібрану тверду речовину промивали водою (5х), та потім сушили при 45°C під зниженим тиском протягом 30хв, одержуючи 10,7г 88:12 суміші бажаного нітроарену до вихідної речовини. Повторною кристалізацією з абсолютного етанолу одержували 4,76г довгих голчатих кристалів, які відповідають 20:1 суміші продукту до вихідної речовини. Маточний розчин концентрували та двічі повторно кристалізували, додатково одержуючи 1,18г продукту (17:1 суміш з відновленою, вихідною речовиною). ТШХ (силікагель, 1:1 гексани/EtOAc): $R_f=0,45$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

В. 4,5-Дихлор-2-нітробензойної кислоти метиловий ефір.

Біс-трифеніл-дихлорид фосфінпаладію (0,039г, 0,055ммоль) додавали до абсолютно сухої двогорлої 25мл колби, постаченої дефлегматором та гумовою перегородкою, та заповнювали азотом. Колбу повторно вакуумували та заповнювали СО (1атм). Розчин 1-бром-4,5-дихлор-2-нітробензолу (1,00г, 3,69ммоль) в ТЕА (0,64мл, 4,6ммоль) та метанолі (0,5мл) додавали через шприц та реакційну суміш перемішували при 60°C під 1атм СО протягом 18 годин. Колбу наповнювали свіжим каталізатором (0,04г) та метанолом (0,3мл), та реакційну суміш продовжували перемішувати протягом додаткових 6 годин. Суміш охолоджували та відфільтровували, та фільтрат концентрували та очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc 3% до 10%), одержуючи метиловий ефір у вигляді жовтого масла (0,324г, 1,30ммоль, 35 %). ТШХ (силікагель, 9:1 гексани/EtOAc): $R_f=0,31$ ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

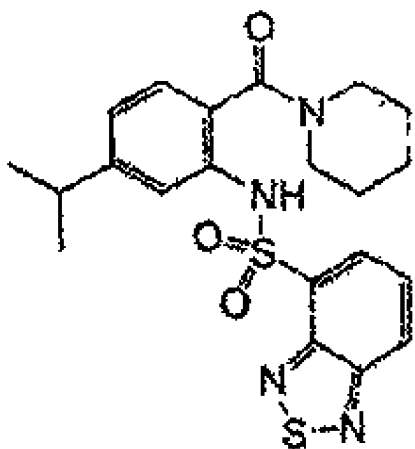
С. 4,5-Дихлор-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

Розчин 4,5-дихлор-2-нітробензойної кислоти метилового ефіру (0,29г, 1,16ммоль) в 1:1 THF/метанол (4мл) перемішували, поки додавали 1N водний LiOH (2мл). Через 1 годину суміш підкислювали 1N HCl та екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (MgSO_4), відфільтровували та концентрували, одержуючи неочищену 4,5-дихлор-2-нітробензойну кислоту у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,26г, 0,90ммоль, 77 %). Кислоту кип'ятили зі зворотним холодильником в 4мл тіоніл хлориду протягом 2 годин та неочищену реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишковий тіоніл хлорид видаляли повторним додаванням та відгонкою DCM під вакуумом. Хлорид кислоти поміщали під високий вакуум протягом 10хв та потім переносили в сухий DCM (5мл). Суміш охолоджували в крижаній бані. Додавали піперидин (0,46г, 5,4ммоль, 0,53мл) та реакційній суміші дозволяли знаходитися при 0°C протягом ночі. Суміш розбавляли DCM, промивали 1N HCl (2х), 5% водним NaHCO_3 та сольовим розчином та сушили (MgSO_4). Фільтруванням та концентруванням одержували 0,32г бажаного аміду, який не міг бути відділений від домішки (10%), яка відповідала продукту витіснення хлору за допомогою додаткового еквіваленту піперидину. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_f=9,35\text{хв}$ (90%), 10,58 (10%). MS (ESI): головний m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, другорядний m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Д. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоронової кислоти [4,5-дихлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

4,5-Дихлор-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (0,30г, 0,98ммоль) відновлювали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,88г, 3,9ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 32, одержуючи 2-аміно-4,5-дихлорбензойної кислоти піперидин амід (0,19г, 0,69ммоль, 70%). Анілін сполучали з 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолом (0,18г, 0,77ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 32, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,115г, 0,244ммоль, 25 %, дві стадії), $T_p=178-179^\circ\text{C}$. MS (ESI): $m/z \sim 471$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ~ 493 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO}-d_6$): (ротамерне уширення) 10,12 (ушир. s, 1H), 8,41 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,17 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,83 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,35 (ушир. s, 2H), 2,88 (ушир. s, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,38-1,31 (m, 3H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, C 45,86, H 3,42, N 11,89, S 13,60, Cl 15,04, знайдено C 46,10, H 3,22, N 11,77; S 13,74, Cl 14,94.

Приклад 37



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоронової кислоти [5-ізопропіл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 4-Ізопропіл-2-нітробензойна кислота.

Розчин 2-нітро-п-цимену (5,00г, 27,9ммоль) в сухому DMF (30мл) нагрівали до 140-150°C в присутності DMF-диметил ацеталу (9,98г, 83,7ммоль) протягом 16 годин. Леткі речовини видаляли під вакуумі. Неочищений енамін поміщали в 60мл THF та додавали 50мл води та потім NaIO_4 (17,9г, 83,7ммоль). Темно-червоний розчин перетворювався в жовту глинисту суспензію в межах 5хв. Через 1 годину реакційну суміш відфільтровували та фільтрат екстрагували EtOAc (3х), промивали 5% NaHCO_3 (3х) та сольовим розчином та сушили (MgSO_4). Фільтруванням та концентруванням одержували неочищений альдегід, який використовували без подальшого очищення. Альдегід розчиняли в трет-бутанолі (60мл) та додавали рН 4,0 ацетатний буфер (30мл) та потім 2-метил-2-бутен (2,9г, 41,8ммоль, 4,4мл). Розчин хлориту натрію (3,0г, 33,5ммоль) у воді (30мл) додавали по краплях протягом 5хв до реакційної суміші, яку енергійно перемішували. Через 0,5 годин 100мл 1N HCl додавали

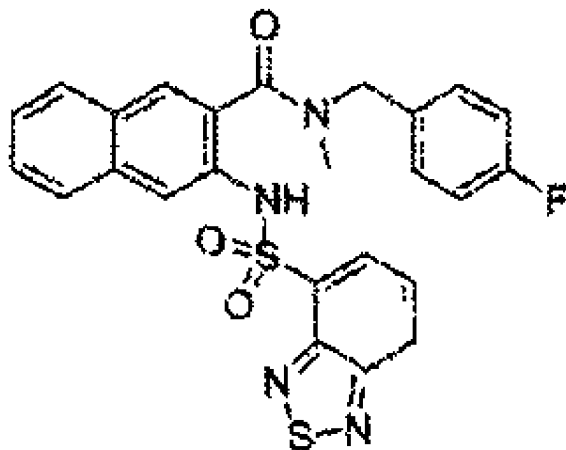
до реакційної суміші, яку потім екстрагували EtOAc (4х). Об'єднані органічні шари екстрагували 1N водним NaOH (5х30мл). Основні екстракти об'єднували, підкислювали 225мл 1N HCl до pH 1 та екстрагували EtOAc (5х). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (MgSO₄), змішували зі знебарвлювальним вугіллям та відфільтровували через діатомну землю. Концентруванням одержували 4-ізопропіл-2-нітробензойну кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,13г, 10,5ммоль, 38 %, три стадії). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,44 (ушир. s, 1H), 7,77 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,5Гц, 1H), 7,45 (dd, J=8,0, 1,5Гц, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,22 (d, J=6,8Гц, 6H).

В. 4-Ізопропіл-2-нітробензойної кислоти піперидин амід.

4-Ізопропіл-2-нітробензойну кислоту (3,05г, 15,1ммоль) розчиняли в 20мл тіоніл хлориду та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 40хв. Тіоніл хлорид відганяли. Залишковий тіоніл хлорид відганяли з одержаного масла, використовуючи DCM, як описано в прикладі 36, стадія С. Неочищений хлорид кислоти поміщали в свіжий DCM (45мл) та додавали піперидин (7,7г, 91мл). Через 24 години леткі речовини видаляли під вакуумом, та залишок поміщали в EtOAc. Одержаний розчин промивали 1N HCl (3х), 5% водним NaHCO₃ та сольовим розчином та сушили (Na₂SO₄). Фільтруванням та концентруванням, з подальшим очищенням на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc 10% до 50%) одержували амід у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3,43г, 12,4ммоль, 82 %). MS (ESI): m/z 277 [M+H]⁺, 553 [2M+H]⁺, 575 [2M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,03 (d, J=1,7Гц, 1H), 7,55 (ddd, J=7,8, 1,7, 0,4Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8Гц, 1H), 3,77 (ушир. m, 2H), 3,18 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,42 (m, 3H), 1,52 (ушир. m, 3H), 1,31 (d, J=6,8Гц, 6H).

С. Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізопропіл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід. 4-Ізопропіл-2-нітробензойної кислоти піперидин амід (3,43г, 12,4ммоль) відновлювали SnCl₂·2H₂O (11,2г, 49,6ммоль), та продукт очищали, як описано в прикладі 32. Одержаний анілін (0,217г, 0,882ммоль) сполучали з 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазолом (0,248г, 1,06ммоль) та піридином (0,105г, 1,32ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 32, одержуючи бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-ізопропіл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід (45%, дві стадії), Тп=125-127°C. MS (ESI): m/z 445 [M+H]⁺, 467 [M+Na]⁺, 911 (2M+Na⁺). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,22 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,0, 1,0Гц, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,49 (d, J=1,5Гц, 1H), 6,96 (d, J=7,9Гц, 1H), 6,87 (dd, J=7,9, 1,5Гц, 1H), 3,38 (ушир. s, 4H), 2,84 (m, 1H), 1,57 (m, 3H), 1,44 (m, 3H), 1,18 (d, J=6,9Гц, 6H). Елементний аналіз: розраховано для C₂₁H₂₄N₄O₃S₂, С 56,74, Н 5,44, N 12,60, S 14,42; знайдено С 56,95, Н 5,78, N12,64, S 14,38

Приклад 38



3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти (4-фтор-бензил)-метиламід.

А. 3-Аміно-нафталін-2-карбонової кислоти метиловий ефір.

До розчину 1Н-нафто[2,3-d][1,3]оксазин-2,4-діону (4,99г, 23,4ммоль) в сухому DMF (25мл) додавали сухий метанол (9,5мл, 234ммоль) та DMAP (0,28г, 2,34ммоль). Через 16 годин реакційну суміш розділяли між EtOAc та водою та органічний шар промивали водою (3х) та сушили (MgSO₄). Очищенням на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc) одержували метиловий ефір у вигляді жовтої твердої речовини (2,12г, 10,6ммоль, 45%). ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=8,59хв). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,50 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,7 (ушир. s, 2H), 3,97 (s, 3H).

В. 3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти метиловий ефір.

Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл хлорид (2,62г, 11,1ммоль) додавали до розчину 3-амінонафталін-2-карбонової кислоти метилового ефіру (1,5г, 7,5ммоль) та піридину (1,21мл, 15ммоль) в DCM (20мл). Через 16 годин реакційну суміш промивали 1N HCl та сушили (MgSO₄). Очищенням на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc) одержували зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1,91г, 4,86ммоль, 65%). MS (ESI): нег. іон m/z 398 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,97хв). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 8,43 (s, 1H), 8,40 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,15 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (ушир. d, J=9,2Гц, 2H), 7,64 (dd, J=8,8, 7,7Гц, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

С. 3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонова кислота.

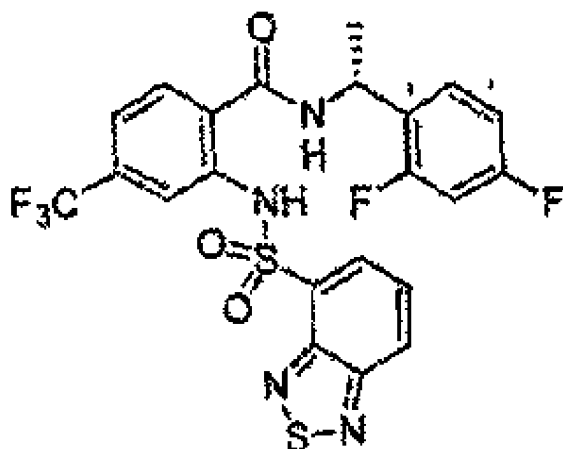
3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти метиловий ефір (1,91г,

4,78ммоль) розчиняли в 3:1 THF/вода (10мл). Додавали моногідрат (2г, 50ммоль) гідроксиду літію та реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Суміш підкислювали 1N HCl та утворений осад збирали за допомогою фільтрування та промивали водою. Сушінням на повітрі одержували зазначену у заголовку кислоту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,63г, 4,23ммоль, 89 %). MS (ESI): нег. іон m/z 384 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 10,97 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,43 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,17 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 (dd, J=15,8, 8,2Гц, 2H), 7,67 (dd, J=8,8, 7,7Гц, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

D. 3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти (4-фтор-бензил)-метиламід.

3-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонову кислоту сполучали з (4-фторбензил)метиламіном, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): m/z 507 [M+H]⁺, 529 [M+Na]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,82хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) (суміш ротамерів): 8,93 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 2,55 (ушир. s, 3H).

Приклад 39



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-4-трифторметилбензамід.

A. S-(S)-2-Метил-пропан-2-сульфонової кислоти 2,4-дифтор-бензиліденамід.

Суспензію 2,4-дифторбензальдегіду (0,61г, 4,3ммоль), (S)-трет-бутансульфінаміду (0,47г, 3,9ммоль) та порошкоподібного безводного CuSO₄ (1,24г, 7,8ммоль) перемішували в DCM (8мл) протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували та відфільтрований осад промивали DCM. Фільтрат концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений N-сульфініл імін у вигляді в'язкого жовтого масла. Очищенням за допомогою флеш хроматографії (EtOAc/гексани) одержували 0,81г (84%) N-сульфініл імін у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 8,83 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 1,27 (s, 9H)

B. S-(S)-2-Метил-пропан-2-сульфонової кислоти 1-(R)-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-амід.

До перемішаного розчину зазначеного вище N-сульфініл іміну (0,77г, 3,1ммоль) в DCM (20мл) при -50°C додавали розчин метил броміду магнію (3,0М в Et₂O) (2,1мл, 6,3ммоль). Реакційну суміш перемішували при -50°C протягом 1 години, потім реакційній суміші дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили додаванням насиченого водного NH₄Cl та суміш виливали у воду та екстрагували DCM (3х). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували під вакуумом. Очищенням за допомогою флеш хроматографії (EtOAc/гексани) одержували зазначену у заголовку сполуку як суміш діастереомерів: співвідношення S-(S), 1-(R) до S-(S), 1-(S) = 95:5 (¹H ЯМР); 90% de. Об'єднаний вихід для обох діастереомерів складав 0,80г (99 %) безбарвного в'язкого масла. Основний діастереомер: ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,32 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,82 (dq, J=6,8, 4,5Гц, 1H), 3,32 (d, J=4,1Гц, 1H), 1,56 (d, J=6,8Гц, 3H), 1,19 (s, 9H).

C. (R)-1-(2,4-Дифтор-феніл)-етиламіну гідрохлорид.

До перемішаного розчину зазначеного вище сульфінаміду (90% de) (0,80г, 3,06ммоль) в метанолі (7мл) при температурі навколишнього середовища додавали 2мл насиченого розчину HCl (г) в метанолі. Через декілька хвилин осадження гідрохлориду аміну ставало видимим. Реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Гетерогенну суміш концентрували під вакуумом, поки залишиться приблизно 2мл метанолу, та потім гідрохлорид аміну повністю осаджували додаванням Et₂O (10мл). Білу тверду HCl сіль збирали фільтруванням під вакуумом, промивали Et₂O та сушили під вакуумом. Вихід=573мг (97%), мілкі білі кристали (99% ee). Енантіомерну чистоту визначали за допомогою ВЕРХ на бензамідному похідному аміну. Chiralcel AS колонка, 90:10 гексани/ізопропіловий спирт з 0,1% діетиламіну, 0,7мл/хв. R енантіомер, R_T=18,1хв. S енантіомер, R_T=21,0хв. [α]_D²⁰=-3,7° (H₂O, c=4,37г/100мл). ¹H ЯМР (400МГц, метанол-d₄): 7,57 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,72 (q, J=7,0Гц, 1H), 1,65 (d, J=6,8Гц, 3H).

D. 2-Аміно-4-трифторметилбензойної кислоти метиловий ефір.

До перемішаного розчину 2-нітро-4-трифторметилбензойної кислоти (6,0г, 25ммоль) в сухому DMF (30мл) при 0°C додавали DBU (35мл, 25ммоль) та потім через 15хв йодметан (16мл, 25ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом ночі, потім її розділяли між

водою та EtOAc. Органічний шар промивали водою та сушили (MgSO₄), та одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (MPLC, гексани/EtOAc), одержуючи метиловий ефір у вигляді жовтого масла (5,7г, 91%). Речовину одразу розчиняли в 3:1 EtOAc/DCM (50мл) та SnCl₂·2H₂O (26г, 110ммоль) додавали з перемішуванням.

Суміш утримували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин, потім обережно додавали 5% водний NaHCO₃. Водну фазу екстрагували DCM (3х) та об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄). Фільтруванням та концентруванням одержували анілін у вигляді світло-жовтої твердої речовини (4,5г, 21ммоль, 84 % для двох стадій). ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,38хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,95 (d, J=8,3Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (dd, J=8,6, 1,3Гц, 1H), 6,2-5,5 (ушир. s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Е. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-трифторметилбензойної кислоти метиловий ефір.

2-Аміно-4-трифторметилбензойної кислоти метиловий ефір (1,5г, 6,8ммоль) сполучали з бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонілхлоридом (2,4г, 10ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,8г, 28 %). MS (ESI): нег. іон m/z 416 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,03хв. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 11,33 (s, 1H), 8,40 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

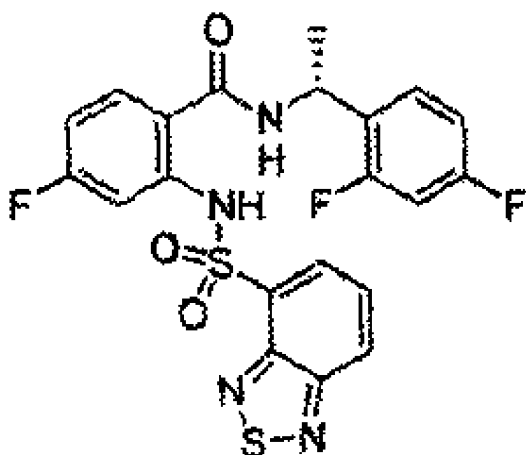
Ф. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-трифторметилбензойна кислота.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-трифторметилбензойної кислоти метиловий ефір (0,8 г, 2ммоль) гідролізували моногідратом гідроксиду літію (0,8г, 2ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи карбонову кислоту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (0,75г, 1,9ммоль кільк.). MS (ESI): нег. іон m/z 402 [M-H]; ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 11,29 (s, 1H), 8,42 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,2Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,22 (m, 1H).

Г. (R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-трифторметилбензамід.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-трифторметилбензойну кислоту сполучали з (R)-1-(2,4-дифторфеніл)-етиламіном та продукт очищали, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): m/z 543 [M+H]⁺, 565 [M+Na]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,20хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,40 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,33 (ddd, J=8,5, 8,5, 6,2Гц, 1H), 7,21 (dd, J=8,1, 1,0Гц, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,46 (ушир. d, J=8,1Гц, 1H), 5,35 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,9Гц, 3H).

Приклад 40



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-фторбензамід.

А. 2-Аміно-4-фторбензойної кислоти метиловий ефір.

2-Аміно-4-фторбензойну кислоту (5,0г, 32ммоль) розчиняли в DCM (50мл) та охолоджували до 0°C. Додавали основу Хюніга (11мл, 64ммоль) та потім трифосген (3,8г, 13ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5хв, потім їй дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища протягом 45хв. Додавали воду до суміші, яку потім екстрагували DCM (3х) та об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄). Фільтруванням та концентруванням одержували 7-фтор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-діон у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (3,94г, 21,8ммоль, 68%), який безпосередньо використовували на наступній стадії. До розчину 7-фтор-1H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-діону (3,94г, 21,8ммоль) в DMF (20мл) додавали сухий метанол (8,8мл, 220ммоль) та DMAP (0,27г, 2,2ммоль). Суміш залишали на ніч та потім розділяли між EtOAc та водою. Органічний шар промивали водою (3х) та сушили (MgSO₄). Фільтруванням та очищенням на силікагелі одержували зазначений у заголовку метиловий ефір у вигляді білої твердої речовини (1,89г, 11,1ммоль, 51 %). ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=8,66хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 7,87 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

В. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фторбензойної кислоти метиловий ефір.

2-Аміно-4-фторбензойної кислоти метиловий ефір (1,89г, 11,2ммоль) сполучали з бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл хлоридом (4,0г, 17ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,34г, 3,65ммоль, 33 %). MS (ESI): нег. іон m/z 366 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,52хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,50 (s, 1H), 8,40 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,89 (dd, J=8,8, 6,4Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,47 (dd, J=11,0, 2,5Гц,

1H), 6,65 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

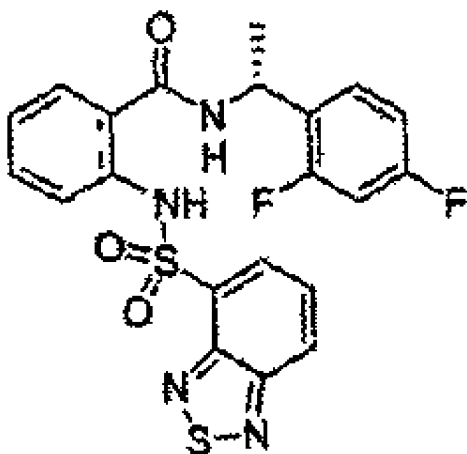
С. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фторбензойна кислота.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фторбензойної кислоти метиловий ефір (1,34г, 3,65ммоль) гідролізували моногідратом гідроксиду літію (1,53г, 36,5ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку карбонову кислоту у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,04г, 2,94ммоль, 81%) MS (ESI): нег. іон m/z 352 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,31 (s, 1H), 8,42 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8,8, 6,4Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,52 (dd, J=11,0, 2,4Гц, 1H), 6,72 (m, 1H).

D. (R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-фторбензамід.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фторбензойної кислоти сполучали з (R) 1-(2,4-дифторфеніл)-етиламіном (див. приклад 39) та продукт очищали, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): m/z 493 [M+H]⁺, 515 [M+Na]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,84хв). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) 11,73 (s, 1H), 8,35 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,19 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,46 (dd, J=11, 2,5Гц, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,66 (m, 1H); 6,34 (ушир. d, J=7,6Гц, 1H), 5,36 (m, 1H), 1,57 (d, J=6,8Гц, 3H).

Приклад 41



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-бензамід

A. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)бензойної кислоти метиловий ефір.

Метил 2-амінобензоат (2,5г, 16ммоль) сполучали з бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл хлоридом (2,44г, 6,99ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,34г, 3,65ммоль, 42 %) ТШХ (силікагель, 2,3 EtOAc/гексани): R_T=0,41. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,27 (s, 1H), 8,37 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,19 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,85 (dd, J=7,0, 1,5Гц, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

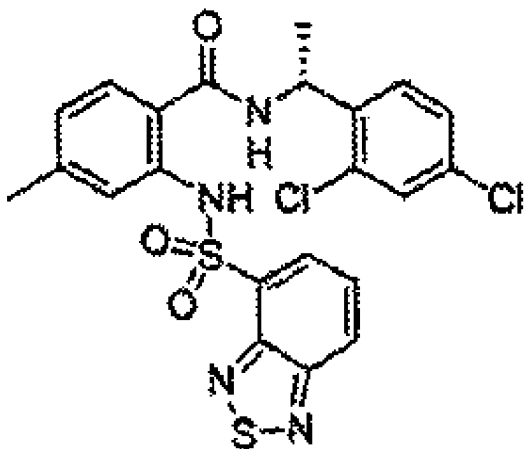
B. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)бензойна кислота.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)бензойної кислоти метиловий ефір (2,44г, 6,98ммоль) гідролізували моногідратом гідроксиду літію (2,93г, 69,8ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку карбонову кислоту у вигляді твердої речовини (2,13г, 6,36ммоль, 91%). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 11,11 (s, 1H), 8,39 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,99 (dd, J=7,9, 1,5Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,5, 0,6Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,05 (m, 1H).

D. (R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]бензамід.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)бензойну кислоту сполучали з (R) 1-(2,4-дифторфеніл)-етиламіном (див. приклад 39) та продукт очищали, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): нег. іон m/z 473 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,64хв). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,38 (s, 1H), 8,32 (dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,16 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,65 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,30 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,40 (ушир. d, J=7,6Гц, 1H), 5,32 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6Гц, 3H).

Приклад 42



(
R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-метилбензамід.

A. S-(S)-2-Метил-пропан-2-сульфонової кислоти 2,4-дихлор-бензиліденамід.

Суспензію 2,4-дихлорбензальдегіду (0,75г, 4,3ммоль), (S)-трет-бутансульфінаміду (0,47г, 3,9ммоль) та порошкоподібного безводного CuSO_4 (1,24г, 7,8ммоль) в DCM (8мл) перемішували протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровували та відфільтрований осад промивали DCM. Фільтрат концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений N-сульфініл імін у вигляді білої твердої речовини. Очищенням за допомогою флеш хроматографії (EtOAc/гексани) одержували 0,97г (90%) N-сульфініл імін у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 8,98(s, 1H), 8,01(d, J=8,5Гц, 1H), 7,48(d, J=2,1Гц, 1H), 7,34(m, 1H); 1,27(s, 9H).

B. S-(S)-2-Метил-пропан-2-сульфонової кислоти 1-(R)-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етилі]-амід.

До перемішаного розчину згаданого вище N-сульфініл іміну (0,97г, 3,5ммоль) в DCM (20мл) при -50°C додавали розчин метил броміду магнію (3,0М в Et_2O) (2,3мл, 6,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при -50°C протягом 1 години, потім їй дозволяли повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили додаванням насиченого водного NH_4Cl та суміш виливали у воду та екстрагували DCM (3х). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4) та концентрували під вакуумом. Очищенням за допомогою флеш хроматографії (EtOAc/гексани) одержували зазначену у заголовку сполуку як суміш діастереомерів: співвідношення S-(S), 1-(R) до S-(S), 1-(S) = 88:12 (^1H ЯМР); 76% de. Об'єднаний вихід для обох діастереомерів, 1,02г (99 %), безбарвна тверда речовина. Основний діастереомер: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 7,43-7,35(m, 2H), 7,24(m, 1H), 5,01(ушир. q, J=6,7, 4,0Гц, 1H), 3,39(d, J=3,7Гц, 1H), 1,53(d, J=6,7Гц, 3H), 1,21(s, 9H).

C. (R)-1-(2,4-Дихлор-феніл)-етиламіну гідрохлорид.

До перемішаного розчину згаданого вище сульфінаміду (76% de) (1,02г, 3,47ммоль) в 7:4 метанол/DCM (11мл) при температурі навколишнього середовища додавали 2мл насиченого розчину HCl (г) в метанолі. Через декілька хвилин осадження гідрохлориду аміну ставало видимим. Реакційній суміші дозволяли перемішуватися протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Гетерогенну суміш концентрували під вакуумом, поки залишиться приблизно 2мл метанолу, та потім гідрохлорид аміну повністю осаджували додаванням Et_2O (10мл). Білу тверду HCl сіль збирали фільтруванням під вакуумом, промивали Et_2O та сушили під вакуумом. Вихід=722мг (92%), мілкі білі кристали (76% ee). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- d_4): 7,62(d, J=2,2Гц, 1H), 7,57(d, J=8,4Гц, 1H), 7,50(dd, J=8,4, 2,2Гц, 1H), 1,62(d, J=6,8Гц, 3H).

D. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метилбензойної кислоти метиловий ефір.

2-Аміно-4-метил-бензойної кислоти метиловий ефір (1,09г, 6,60ммоль) сполучали з бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл хлоридом (2,32г, 9,90ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,22г, 3,36ммоль, 53 %). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 11,28(s, 1H), 8,36(dd, J=7,1, 1,0Гц, 1H), 8,19(dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,73(d, J=8,1Гц, 1H), 7,68(dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,51(ушир. s, 1H), 6,77(dd, J=8,1, 0,9Гц, 1H), 3,89(s, 3H), 2,28(s, 3H).

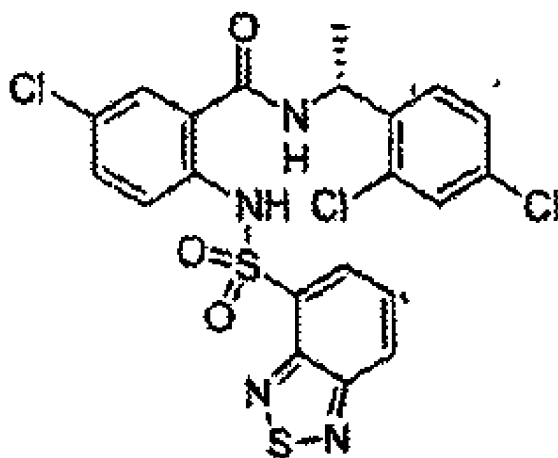
E. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метилбензойної кислоти.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метилбензойної кислоти метиловий ефір (1,22г, 3,36ммоль) гідролізували моногідратом гідроксиду літію (1,41г, 33,6ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку карбонову кислоту у вигляді твердої речовини (0,89г, 2,5ммоль, 74%) ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3):

F. (R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-метилбензамід.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метилбензойної кислоти сполучали з (R) 1-(2,4-дихлорфеніл)-етиламіном та продукт очищали, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): нег. іон m/z 519/521 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T =10,41хв). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): 11,46(s, 1H), 8,30(d, J=7,1Гц, 1H), 8,17(d, J=8,8Гц, 1H), 7,66(dd, J=8,8, 7,1Гц, 1H), 7,51(s, 1H), 7,42(s, 1H), 7,24(m, 3H), 6,79(d, J=8,0Гц, 1H), 6,34(ушир. d, J=7,4Гц, 1H), 5,38(m, 1H), 2,28(s, 3H), 1,53(d, J=6,8Гц, 3H).

Приклад 43



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-бензамід.

А. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлорбензойної кислоти метиловий ефір.

Метил 2-аміно-5-хлорбензоат (2,0г, 11ммоль) сполучали з бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл хлоридом (3,0г, 13ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,95г, 5,08ммоль, 47 %). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 11,15 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,1$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=9,0$, 2,5Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

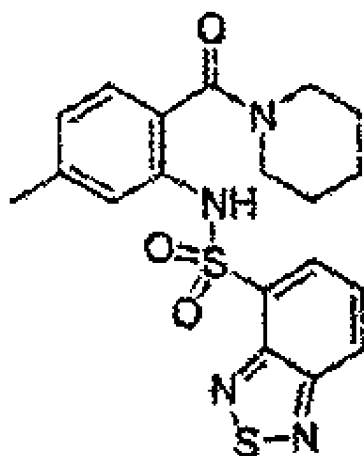
В. 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлорбензойна кислота.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлорбензойної кислоти метиловий ефір (2,23г, 5,81ммоль) гідролізували моногідратом гідроксиду літію (2,44г, 58,1ммоль) та продукт очищали, як описано в прикладі 38, одержуючи зазначену у заголовку карбонову кислоту у вигляді твердої речовини (1,7г, 4,6ммоль, 79%). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 11,15 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,1$, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,90 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (dd, $J=9,0$, 2,5Гц, 1H).

С. (R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-бензамід.

2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлорбензойну кислоту сполучали з (R)-1-(2,4-дихлорфеніл)-етиламіном (див. приклад 42) та продукт очищали, як описано в прикладі 7, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. MS (ESI): нег. іон m/z 539/541/543 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,67$ хв). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): 11,11 (s, 1H), 8,29 (dd, $J=7,1$, 1,0Гц, 1H), 8,17 (d, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (dd, $J=1,5$, 0,5Гц, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,32 (ушир. d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,36 (m, 1H), 1,54 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

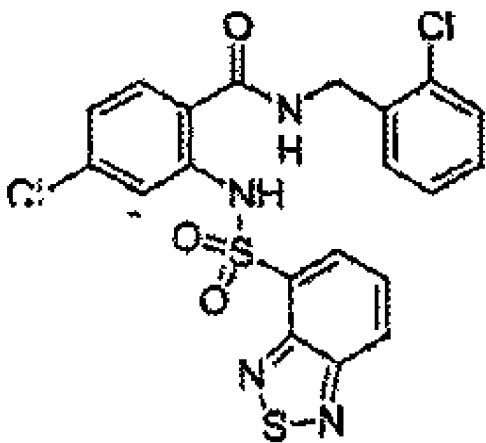
Приклад 44



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метил-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Зазначену у заголовку сполуку одержували відповідно до методики прикладу 34, замінюючи 2-аміно-6-хлорбензойну кислоту на 2-аміно-4-метилбензойну кислоту. MS (ESI): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 439 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,95 (ушир. s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,66 (dd, $J=8,4$, 7,0Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,93 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,12 (ушир. m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,42 (m, 4H). Елементний аналіз: розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, С 54,79, Н 4,84, N 13,45; знайдено С 54,50, Н 5,10, N 13,66.

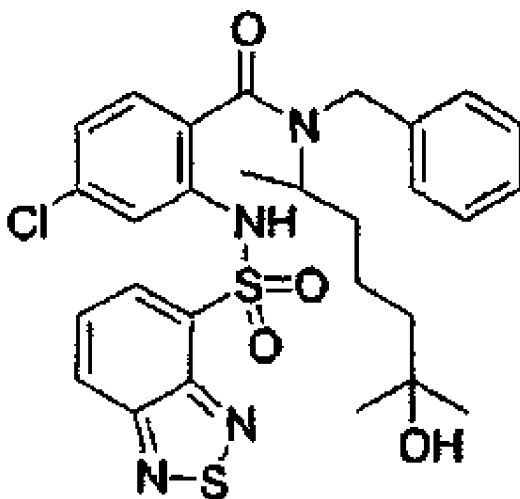
Приклад 45



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-хлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег іон m/z 491/493/495 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,14$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 11,61 (ушир. s, 1H), 8,37(m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,92 (ушир. d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,65 (m, 2H).

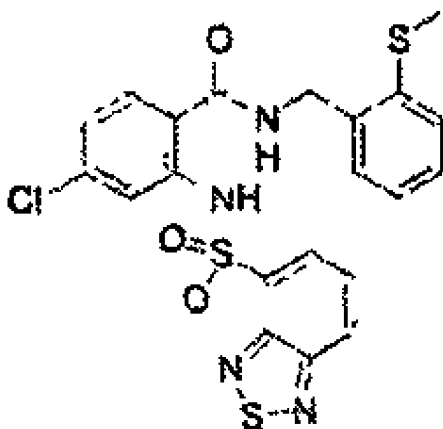
Приклад 46



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-(5-гідрокси-1,5-диметелгексил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 585/587 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,00$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): () 8,86 (ушир. s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 2,00 (m, 6H), 1,21 (m, 9H).

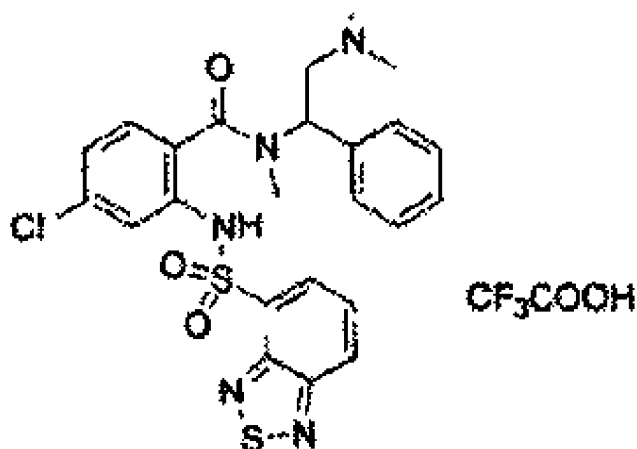
Приклад 47



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-метилсульфаніл-бензил)бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 503/505 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова). R_T=10,10хв. ¹H ЯМР(400МГц, CDCl₃): 11,64 (ушир. s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

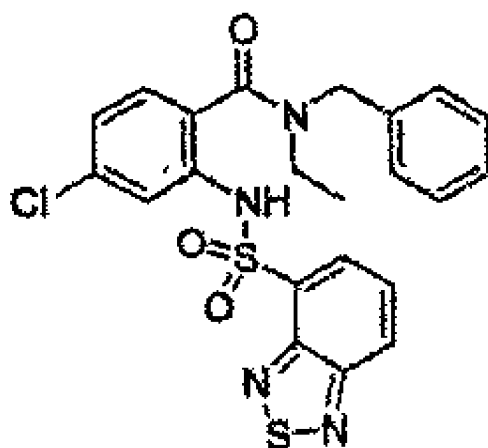
Приклад 48



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-диметиламіно-1-феніл-етил)-N-метилбензамід сіль TFA.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7 MS (ESI): нег. іон m/z 528/530 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=7,75хв.

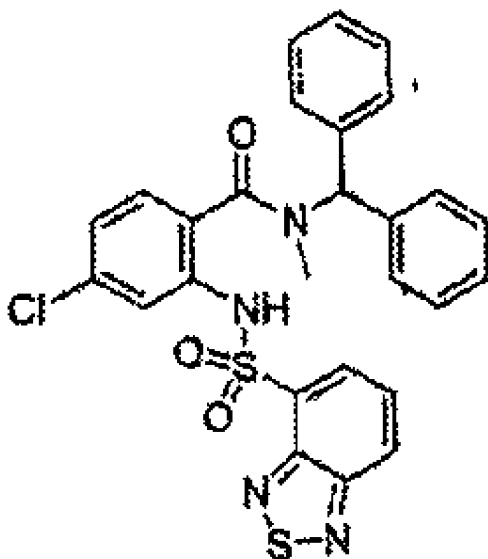
Приклад 49



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-етил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7 MS (ESI): нег. іон m/z 485/487 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова). R_T=10,16хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,90 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,66 and 4,34 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,05 and 0,92 (m, 3H).

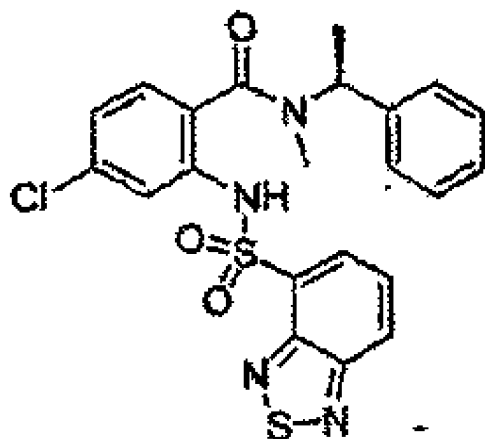
Приклад 50



N-Бензгідрил-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 547/549 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,72$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,2-9,0 (m, 1H), 8,40 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,37 (m, 7H), 7,2-6,9 (m, 5H), 6,14 (ушир. s, 1H), 2,8 та 2,6 (m, 3H).

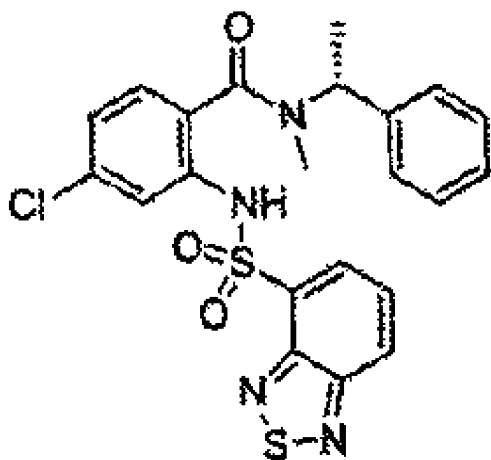
Приклад 51



(S) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно -4-хлор-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 485/487 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова). $R_T=10,12$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,12 (ушир. s, 1H), 8,38 (dd, $J=7,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,96 (d, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 6,94 (d, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 6,1 (m, 1H), 2,4 (m, 3H), 1,7 (m, 3H).

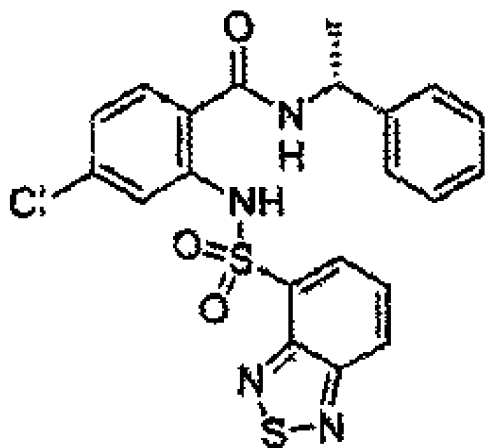
Приклад 52



(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 485/487 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,12$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,12 (ушир. s, 1H), 8,38 (dd, $J=7,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,96 (d, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 6,94 (d, $J=2,0$ Гц, 0,5H), 6,1 (m, 1H), 2,4 (m, 3H), 1,7 (m, 3H).

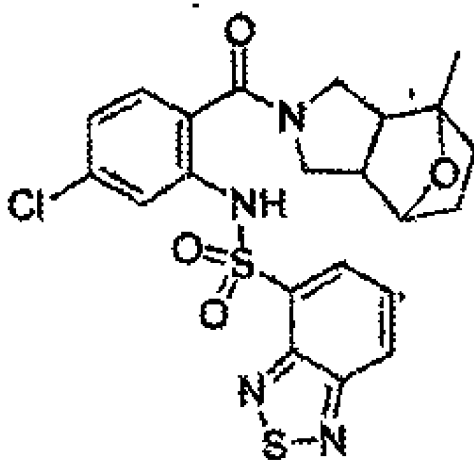
Приклад 53



(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 471/473 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,10$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 11,7 (ушир. s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd $J=8,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=10,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,23 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,15 (ушир. d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 1,57 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 54

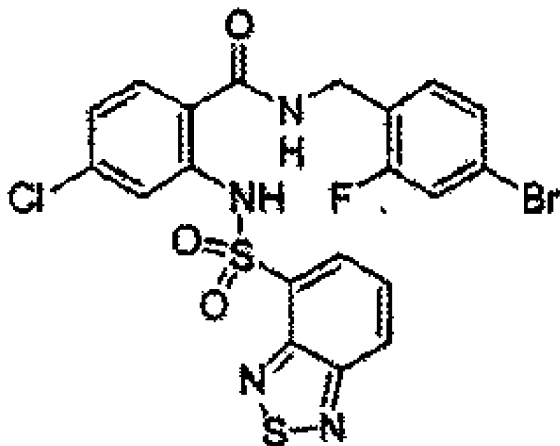


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти

[5-хлор-2-(1-метил-10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 503/505 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,29хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 9,51 (ушир. s, 1H), 8,29 (d, J=7,0Гц, 1H), 8,22 (d J=8,8Гц, 1H), 7,70 (dd, J=10,8, 2,5Гц, 1H), 7,67 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,08 (d, J=6,6Гц, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,3-3,7 (m, 3H), 3,4-3,0 (m, 3H), 2,5-2,2 (m, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (ушир. s, 3H), 1,26 (1H).

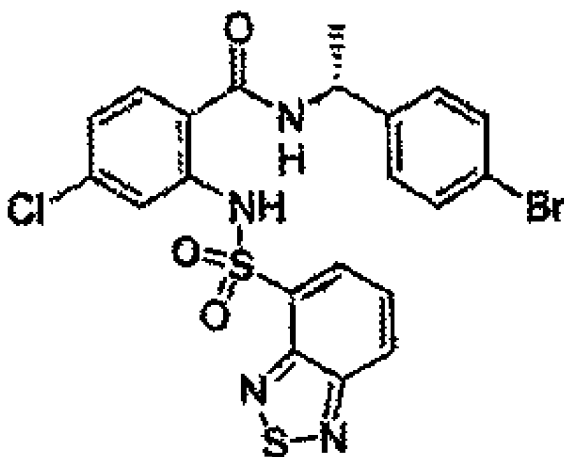
Приклад 55



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-бром-2-фтор-бензил)-4-хлор-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 553/555/557 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,37хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,6 (ушир. s, 1H), 8,36 (d, J=7,0Гц, 1H), 8,21 (dd J=8,8, 0,8Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,2, 2,5Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,5Гц, 1H), 6,92 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,55 (d, J=5,9Гц, 2H).

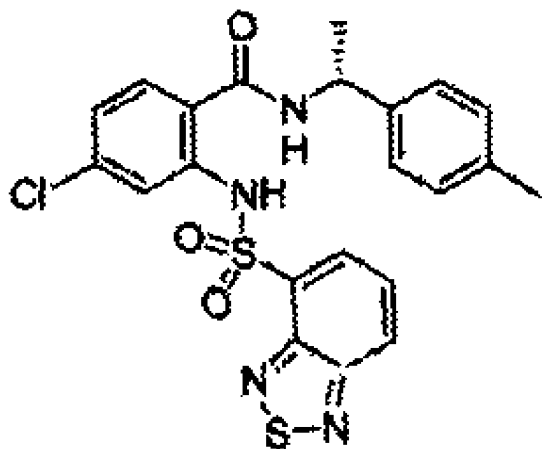
Приклад 56



(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-бром-феніл)-етил]-4-хлор-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 549/551/553 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова) R_T=10,48хв. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): 11,62 (ушир. s, 1H), 8,36 (dd, J=7,2, 0,8Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 0,8Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,2, 2,5Гц, 1H), 7,50 (d, J= 7,5Гц, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,92 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,12 (ушир. d, J=7,4Гц, 1H), 5,22 (m, 1H), 1,55 (d, J=5,3Гц, 3H).

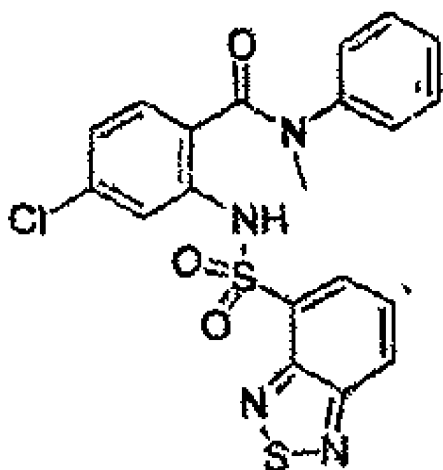
Приклад 57



(R) 2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-п-толіл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 485/487 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова). $R_T=10,36$ хв. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 11,68(ушир. s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,2$, 0,8Гц, 1H), 8,20 (dd $J=8,8$, 0,8Гц, 1H), 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=7,2$, 2,5Гц, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,90 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,09 (ушир. d, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,22 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,56 (d, $J=5,3$ Гц, 3H).

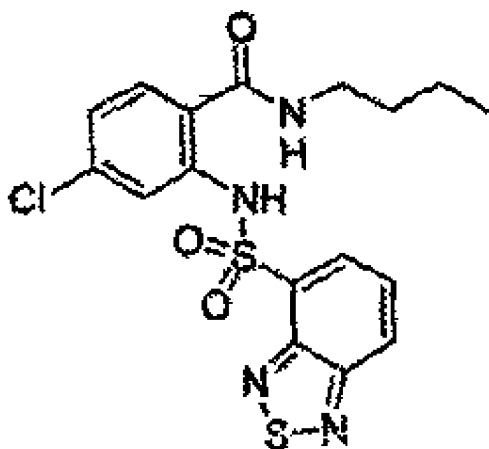
Приклад 58



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-феніл-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS(ESI): m/z 459 $[M+H]^+$, 481 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,92$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,83 (s, 1H), 8,37 (eld, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,26 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,8$, 7,0, 1H), 7,65 (d, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,07-7,04 (m, 3H), 6,55 (m, 2H), 6,30 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,37 (s, 3H).

Приклад 59

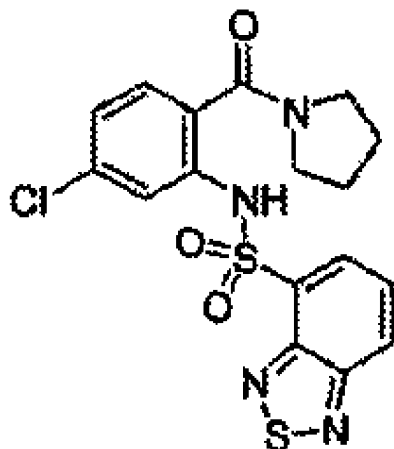


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бутил-4-хлор-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7 MS (ESI): нег. іон m/z

423/425 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,95хв (одичний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,61 (s, 1H), 8,35 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,8, 7,0, 1H), 7,70 (d, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,20 (d, J= 11,2Гц, 1H), 6,93 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,30 (d, J=7,0Гц, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,36 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3Гц, 3H).

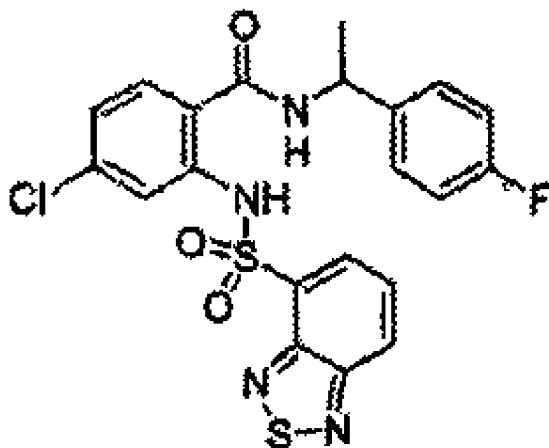
Приклад 60



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [5-хлор-2-(піролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 421 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,15хв (одичний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,81 (s, 1H), 8,31 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,8, 7,0, 1H), 7,66 (d, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,14 (d, J=11,2Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

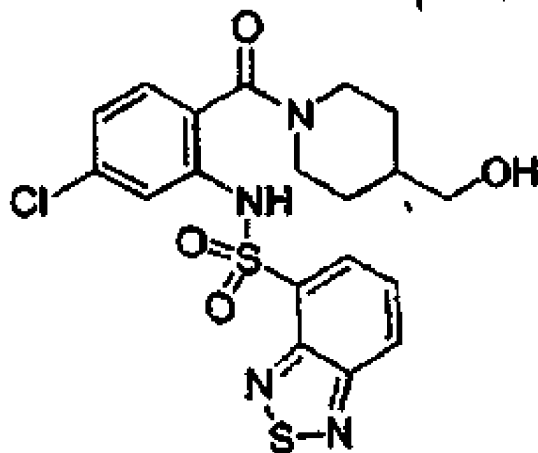
Приклад 61



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 489 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,95хв (одичний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,63 (s, 1H), 8,37 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,93 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,8Гц, 1H), 5,25 (t, J=7,0Гц, 1H), 1,55 (m, 3H). Елементний аналіз: розраховано для C₂₁H₁₆ClFN₄O₃S₂, C 51,37, H 3,28, N 11,41; знайдено C 51,78, H 3,40, N 11,14.

Приклад 62

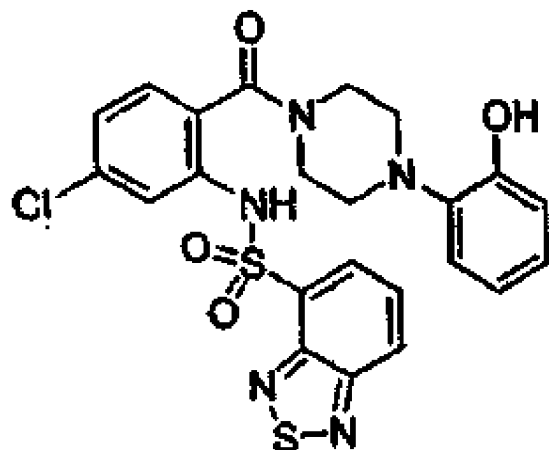


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(4-гідроксиметил-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS(ESI) m/z 465 $[M-H]^+$.

ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=7,99$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 3,51 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,55 (t, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,72 (ушир. s, 3H), 1,54 (ушир. s, 2H), 1,11 (ушир. s, 2H). Елементний аналіз: розраховано для $C_{19}H_{19}ClN_4O_4S_2$, С 48,87, Н 4,10, N 12,00; знайдено С 48,62, Н 3,90, N 11,81.

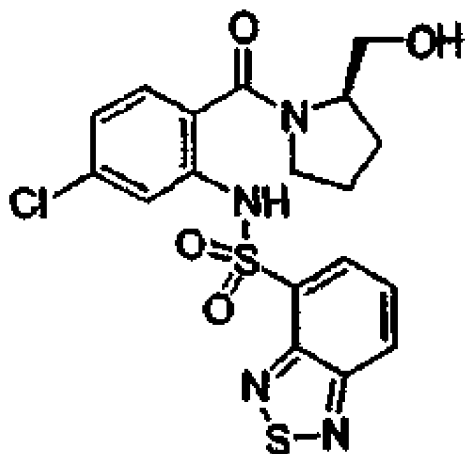
Приклад 63



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислота
{5-хлор-2-[4-(2-гідрокси-феніл)-піперазин-1-карбоніл]-феніл}-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 528 $[M-H]^+$.
ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=8,36$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,84 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,30 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,02 (dd, $J=8,1$, 1,3Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 3,77 (ушир. s, 4H), 3,10 (ушир. s, 4H).

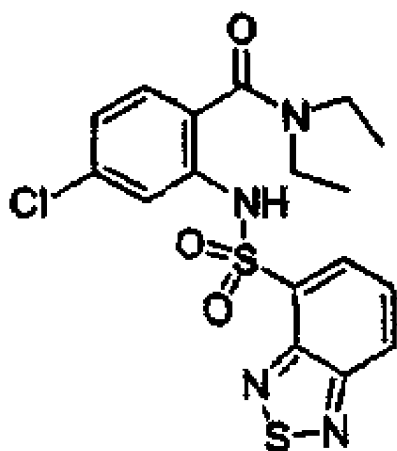
Приклад 64



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2-гідроксиметил-піролідин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 451 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова). $R_T=8,40$ хв (одичний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,46 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=11,7$, 7,0Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=8,8$, 4,4Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,3$, 1,8Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,07 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,56(m, 1H).

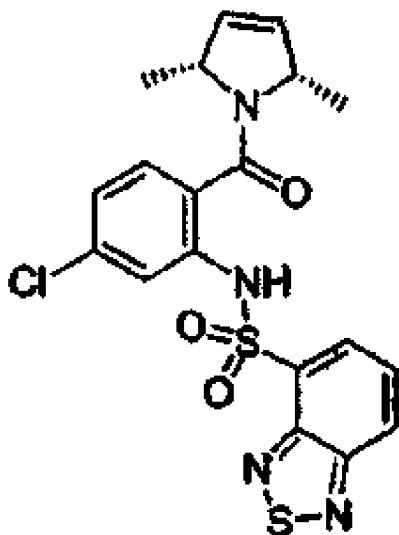
Приклад 65



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N,N-діетил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7 MS (ESI): m/z 423 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,43$ хв (одичний пік) 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,87 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 3,25 (ушир. s, 4H), 1,05 (ушир. s, 6H)

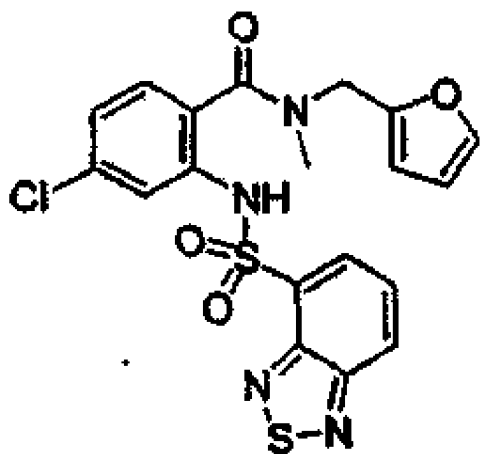
Приклад 66



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти
[5-хлор-2-(2,5-диметил-2,5-дигідро-пірол-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 447 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,00$ хв (одичний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,75 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,23 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=8,2$, 2,0Гц, 1H), 5,70 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,42 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,40 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,11 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

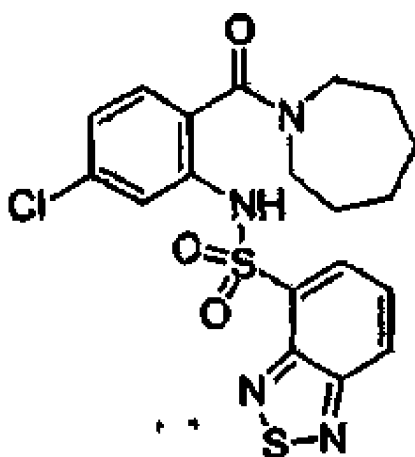
Приклад 67



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-фуран-2-ілметил-N-метил-бензамід

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 461 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,58$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,97 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,23 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,86-2,61 (m, 3H)

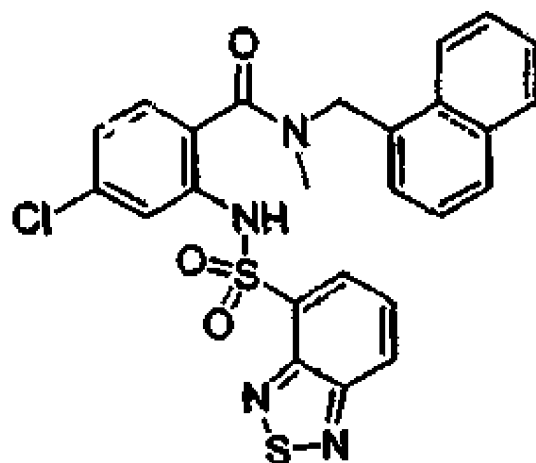
Приклад 68



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [2-(азепан-1-карбоніл)-5-хлор-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS(ESI): m/z 449 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,79$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,85 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,49 (s, 4H).

Приклад 69

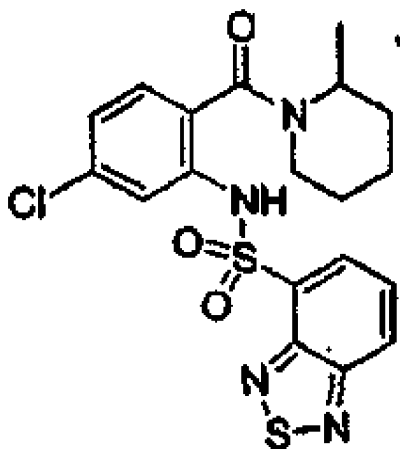


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-метил-N-нафтален-1-ілметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 521 $[M-H]^-$.

ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,45$ хв (одиничний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,97 (s, 1H), 8,25 (m, 2H); 8,05 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,58-7,42 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 70

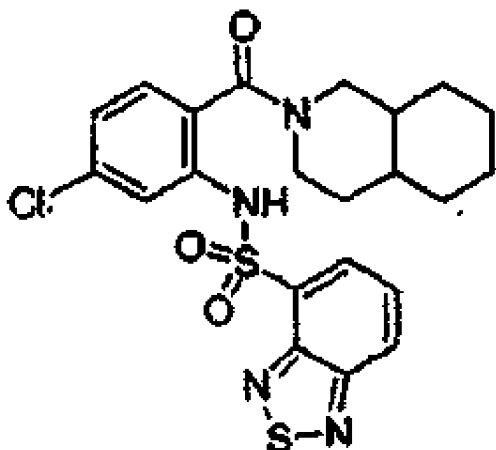


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2-метил-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 449 $[\text{M-H}]^-$.

ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,88$ хв (одиничний пік). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,89 (s, 1H), 8,33 (cl, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (cl, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,64-1,54 (m, 5H), 1,26 (s, 1H), 1,16 (s, 3H).

Приклад 71

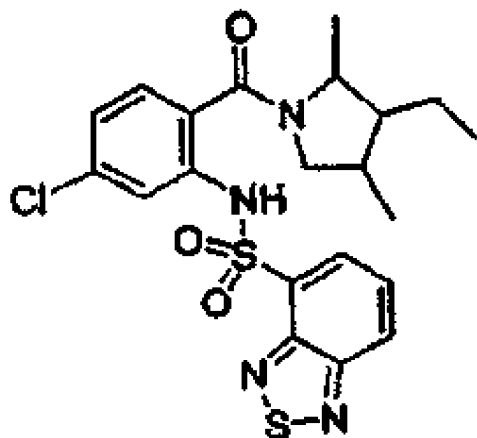


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(октагідро-ізохінолін-2-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 489 $[\text{M-H}]^-$.

ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,67$ хв (одиничний пік). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): (ротамерне уширення) 8,85 (s, 1H), 8,29 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,25 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 3,09 (ушир. s, 4H), 1,85-1,38 (m, 12H).

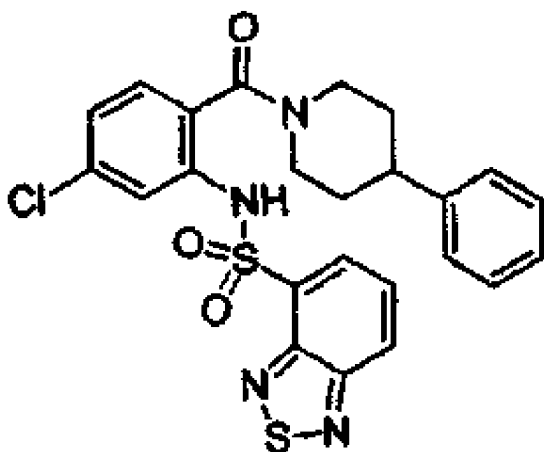
Приклад 72



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(3-етил-2,4-диметил-піролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7 MS(ESI): m/z 477 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,76$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 10,10 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,12 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J=8,3$, 2,0Гц, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 1,83 (ушир. s, 2H), 1,45-1,25 (m, 5H), 1,02-0,92 (m, 6H).

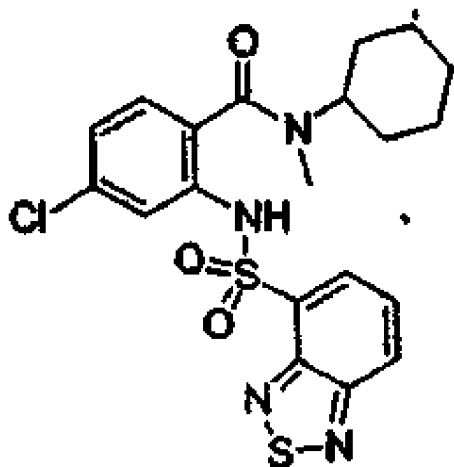
Приклад 73



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(4-феніл-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 511 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,31$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,02 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 1H), 7,66 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,86 (ушир. s, 2H), 1,59 (ушир. s, 4H).

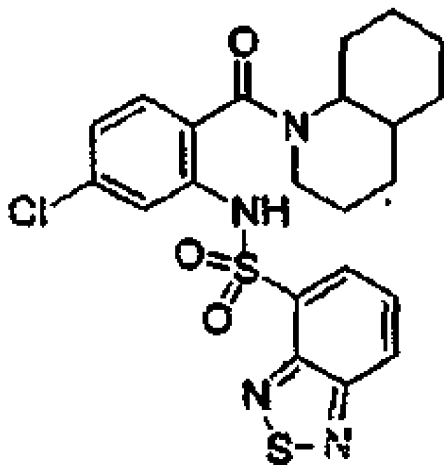
Приклад 74



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-циклогексил-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 463 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,23$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,01 (s, 2H), 1,58-1,04 (m, 11H).

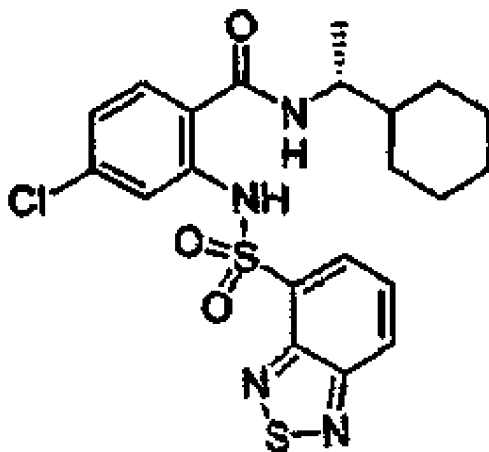
Приклад 75



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [5-хлор-2-(октагідро-хінолін-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS(ESI): m/z 489 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,72$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,08 (s, 1H), 8,33 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,80-1,09 (m, 13H).

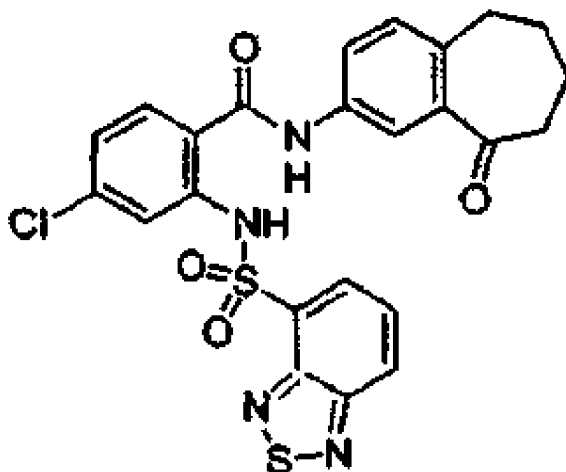
Приклад 76



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-циклогексил-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 477 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,91$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,73 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 1H), 7,71 (d, $J=1,74$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J=8,4$, 2,0, 1H), 5,75 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 5H), 1,54 (s, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 4H), 1,01 (m, 2H).

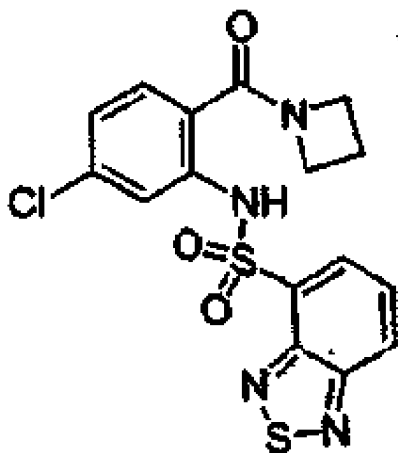
Приклад 77



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-2-іл)-б ензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 525 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,99$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,04 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=9,0$, 6,8Гц, 1H), 7,52 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 2,97 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,76 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,94-1,85 (m, 4H).

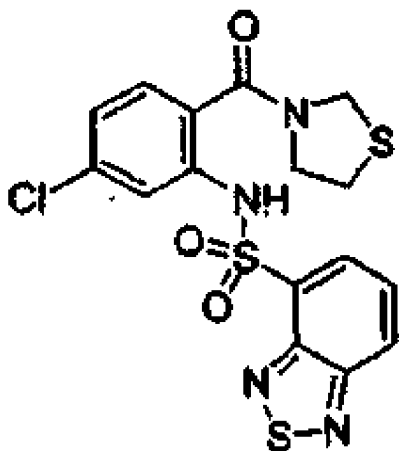
Приклад 78



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [2-(азетидин-1-карбоніл)-5-хлор-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 407 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,12$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 10,97 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=9,9$, 7,1Гц, 2H), 7,10 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J=9,0$, 6,8Гц, 1H), 4,04 (m, 4H), 2,27 (m, 2H).

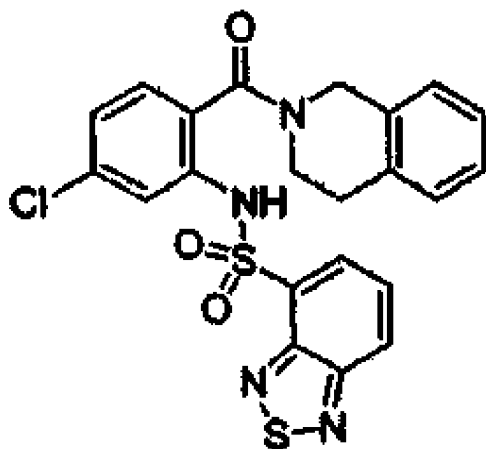
Приклад 79



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(тіазолідин-3-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 441 $[M+H]^+$, 463 $[M+Na]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,24$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,52 (s, 1H), 8,31 (d, $J=7,0$, 1H), 8,26 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J=8,3$, 1,8Гц, 1H), 4,56 (ушир. s, 1H), 4,21 (ушир. s, 1H), 3,68 (ушир. s, 2H), 2,84 (ушир. s, 2H).

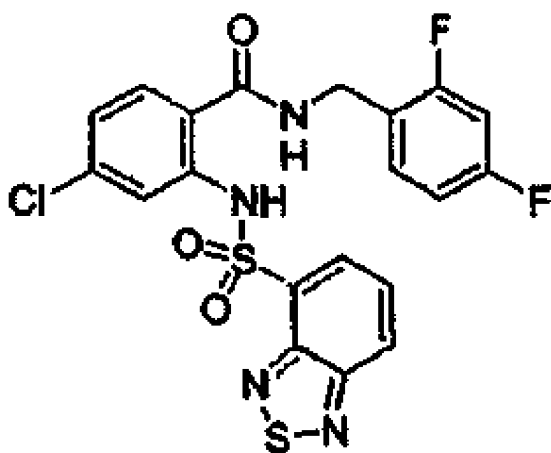
Приклад 80



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-2-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS(ESI): m/z 485 $[M+H]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,93$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,24 (s, 1H), 8,28 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25-6,99 (m, 6H), 4,49 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,70 (m, 2H).

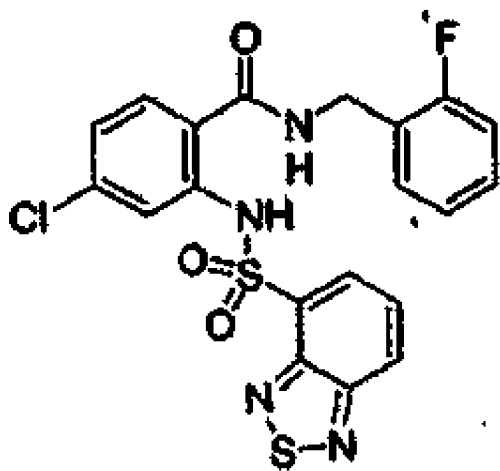
Приклад 81



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,02$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,60 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,93-6,82 (m, 3H), 6,31 (ушир. s, 1H), 4,56 (d, $J=5,8$ Гц, 2H).

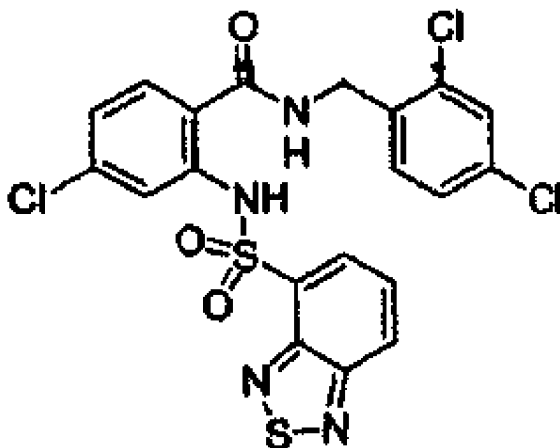
Приклад 82



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 477 [M+H]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,95хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,63 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,0,1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,91 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,61 (d, J=5,8Гц, 2H).

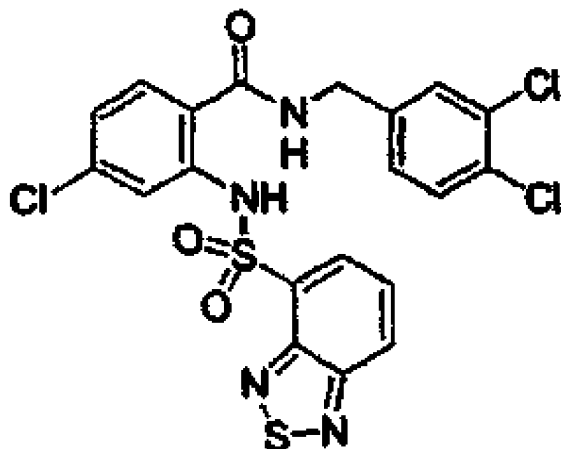
Приклад 83



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 525/527/529 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,57хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,56 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,93 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,61 (d, J=5,8Гц, 2H).

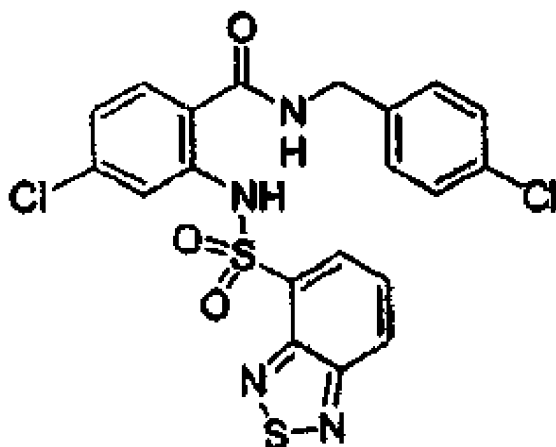
Приклад 84



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(3,4-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 525/527/529 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова) R_T=10,51хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,58 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (dd, J= 8,4, 2,0Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,52 (d, J=5,8Гц, 2H).

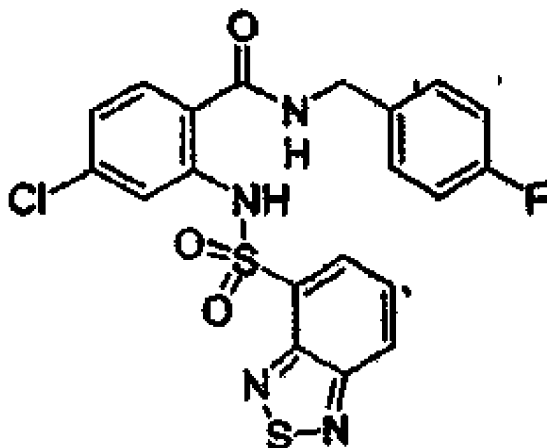
Приклад 85



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-хлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 491/493 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,23хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,60 (s, 1H), 8,37 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,92 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,52 (d, J=5,8Гц, 2H)

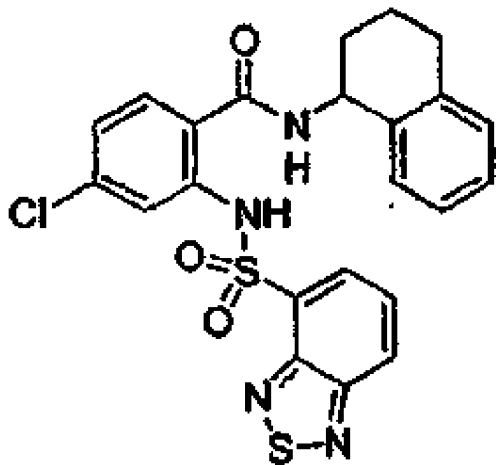
Приклад 86



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-фтор-бензил)-бензамід

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 477 [M+H]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова) R_T=9,94хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,62 (s, 1H), 8,37 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,23 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (t, J=8,6Гц, 2H), 6,92 (dd, J= 8,4, 2,0Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,52 (d, J=5,8Гц, 2H).

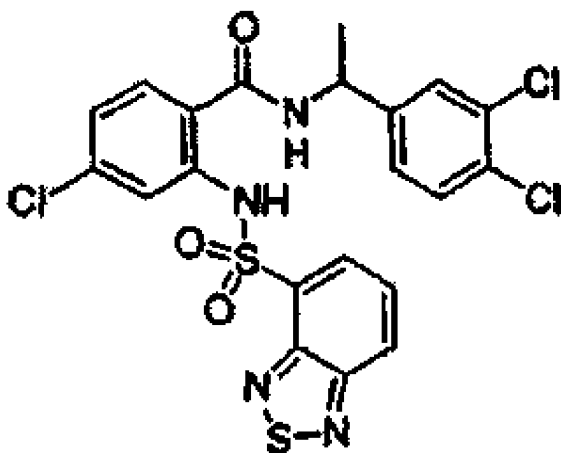
Приклад 87



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 497 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,54$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,79 (s, 1H), 8,40 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 5H), 6,90 (dd, $J=8,5$, 2,0Гц, 1H), 6,17 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 3H).

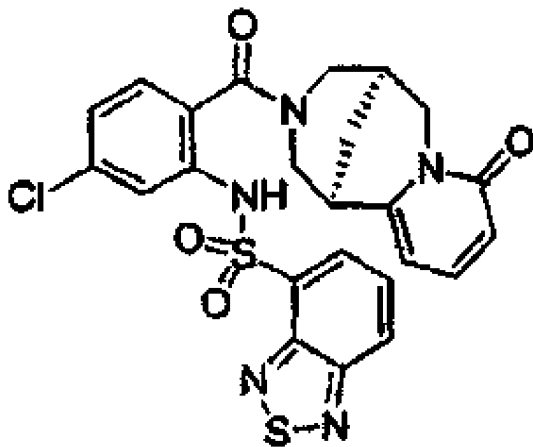
Приклад 88



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(3,4-дихлор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 539/541/543 $[M-H]^-$. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,59$ хв (одиничний пік). 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,51 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 6,95 (dd, $J=8,5$, 2,0Гц, 1H), 6,39 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,50 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,58 (m, 4H).

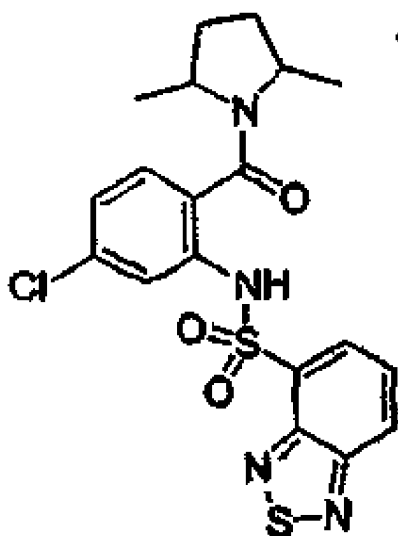
Приклад 89



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти
[5-хлор-2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метано-піrido[1,2-a][1,5]діазоцин-3-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 540/542 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=7,73хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,37 (ушир. s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,72 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,47 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,86 (ушир. s, 1H), 6,59 (d, J=9,0Гц, 1H), 6,06 (ушир. s, 1H), 4,20 (d, J=15,5Гц, 1H), 3,85 (d, J=13,5Гц, 1H), 3,06 (ушир. s, 1H), 2,94 (d, J=12,7Гц, 2H), 2,55 (ушир. s, 1H), 2,07 (d, J=13,4Гц, 1H), 2,00 (d, J=13,3Гц, 1H).

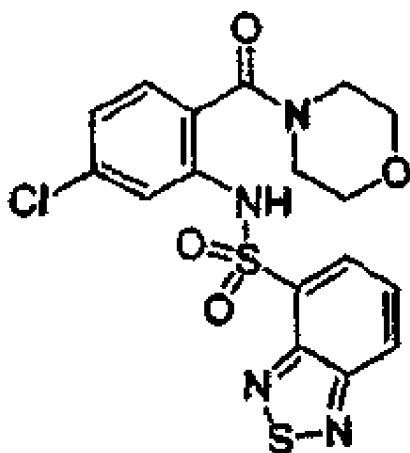
Приклад 90



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(2,5-диметил-піролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 451 [M+H]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,84хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,07 (s, 1H), 8,34 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,72 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,5, 2,0Гц, 1H), 4,00 (ушир. s, 2H), 1,85 (ушир. s, 4H), 1,12 (ушир. s, 6H).

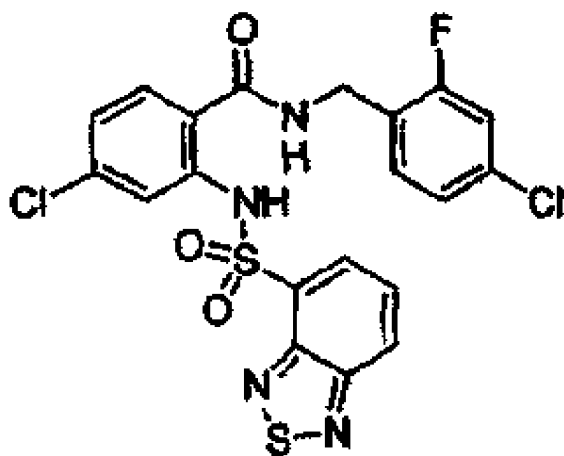
Приклад 91



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-хлор-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 439 [M+H]⁺. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=8,49хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 9,04 (s, 1H), 8,32 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,26 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,49 (m, 8H).

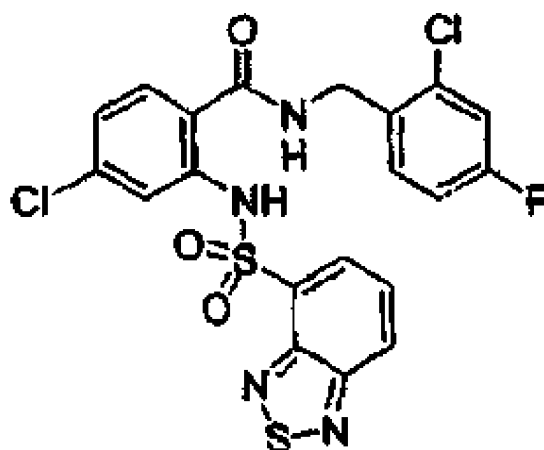
Приклад 92



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-хлор-2-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 509/511 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,31хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,56 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,39 (t, J=8,2Гц, 1H), 7,21-7,12(m, 3H), 6,93 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,57 (d, J=6,0Гц, 2H).

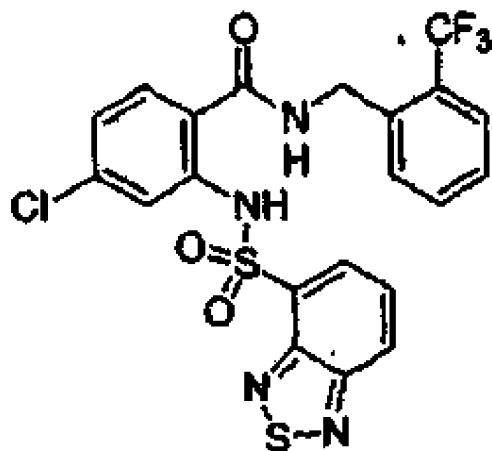
Приклад 93



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): m/z 509/511 [M-H]⁻. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,24хв (одиничний пік). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,57 (s, 1H), 8,36 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,93 (dd, J=8,4, 2,0Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,61 (d, J=6,0Гц, 2H).

Приклад 94

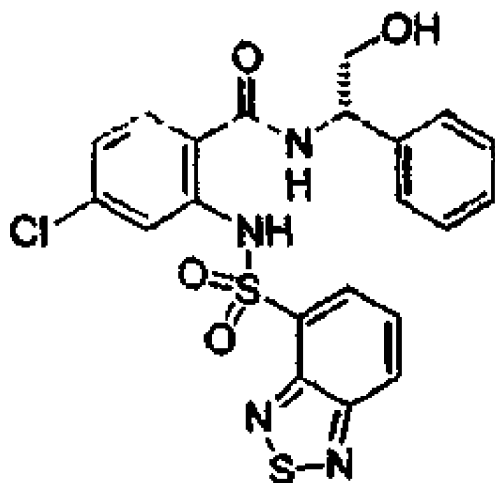


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-трифторметил-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,27$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 525 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,62 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,61 (app t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,49 (app t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,29 (ушир. m, 1H), 4,75 (d, $J=6,0$ Гц, 1H).

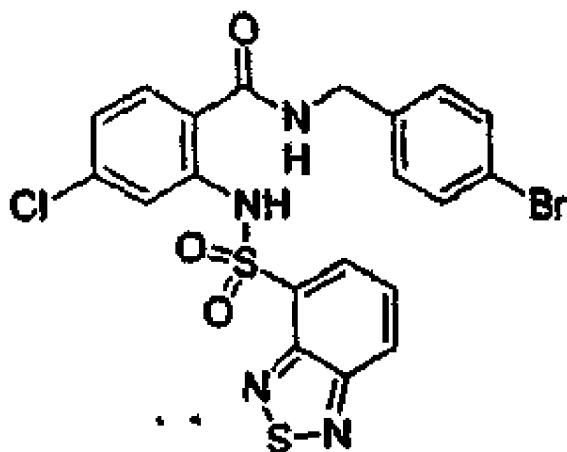
Приклад 95



(S)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-гідрокси-1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. MS (ESI): нег. іон m/z 487 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,59 (s, 1H), 8,35 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,31 (d, $J=6,9$ Гц, 2H), 6,96 (dd, $J=8,3$, 1,8Гц, 1H), 6,76 (ушир. d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,24 (ушир. m, 1H), 3,99 (ушир. m, 2H), 2,01 (ушир. s, 1H).

Приклад 96

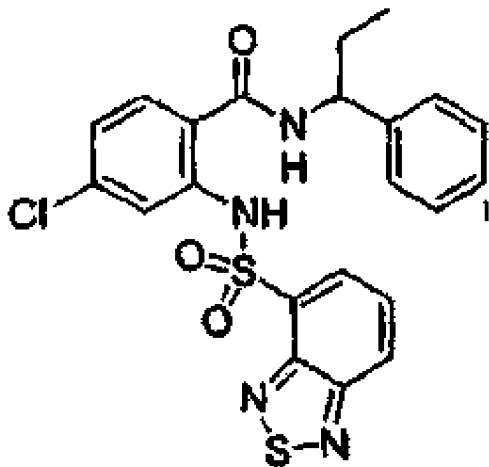


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-бром-бензил)-4-хлор-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,29$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 535/537/539 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,58 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,23 (ушир. m, 1H), 4,52 (d, $J=5,8$, 2H).

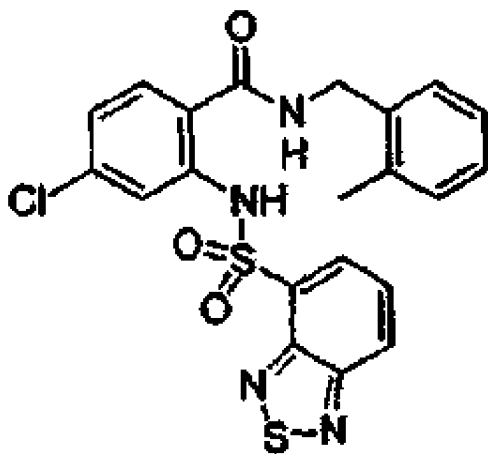
Приклад 97



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-феніл-пропіл)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,33$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 485 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,66 (ушир. s; 1H), 8,35 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,18 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,42-7,22 (m, 6H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,12 (ушир. m, 1H), 5,02 (ушир. m, 1H), 1,98-1,78 (m, 2H), 0,92 (t, $J=7,3$, 3H).

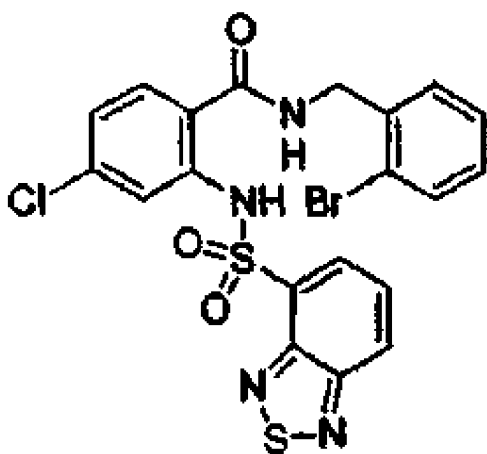
Приклад 98



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-метил-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,14$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 471 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,70 (ушир. s, 1H), 8,37 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,23 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 5H), 6,91 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,03 (ушир. m, 1H), 4,57 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

Приклад 99

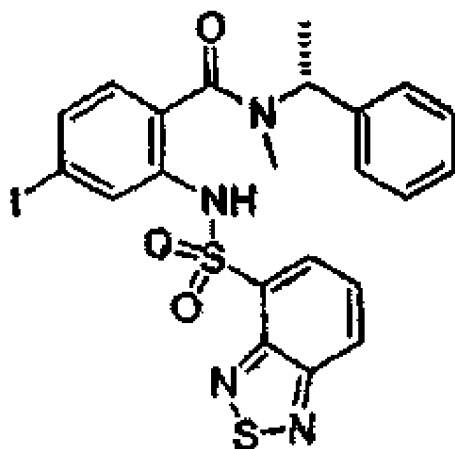


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-бром-бензил)-4-хлор-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,18$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 535/537/539 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,61 (ушир. s, 1H), 8,36 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,20 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,93 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,48 (ушир. m, 1H), 4,64 (d, $J=5,9$ Гц, 2H).

Приклад 100

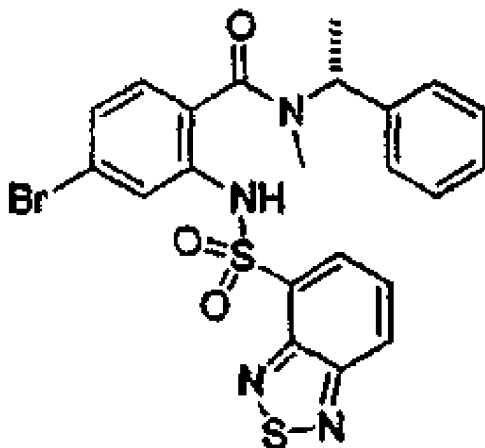


(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,19$ хв (одиничний пік) MS (ESI) m/z 579 $[M+H]^+$, 601 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,97 (ушир. s, 1H), 8,36 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,5-7,35 (ушир. m, 3H), 7,38-7,30 (ушир. m, 2H), 7,32 (dd, $J=8,0$, 1,4Гц, 1H), 6,83 (ушир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,08 (ушир. m, 1H), 2,8-2,2 (ушир. s, 3H), 1,7-1,35 (ушир. s, 3H).

Приклад 101

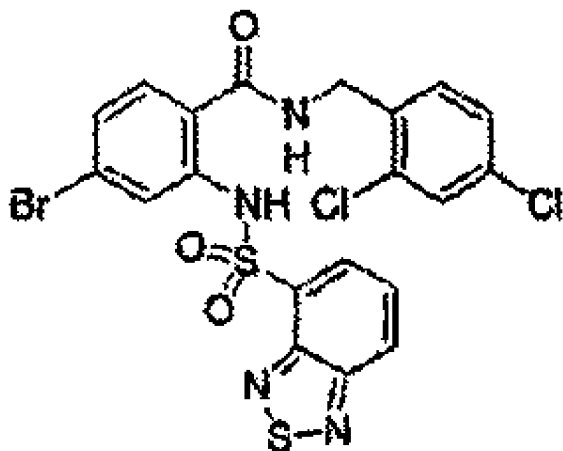


(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,14$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~532 $[M+H]^+$, ~554 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,08 (ушир. s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. m, 1H), 7,5-7,35 (ушир. m, 3H), 7,38-7,30 (ушир. m, 2H), 7,11 (dd, $J=8,2$, 1,8Гц, 1H), 6,98 (ушир. m, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,85-2,2 (ушир. s, 3H), 1,8-1,3 (ушир. s, 3H).

Приклад 102

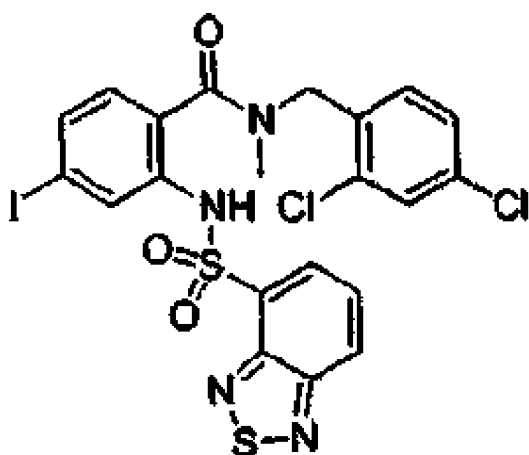


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,58$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~572 $[M+H]^+$, ~594 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,51 (s, 1H), 8,37 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=8,2$, 2,1Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J=8,4$, 1,8Гц, 1H), 6,42 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

Приклад 103

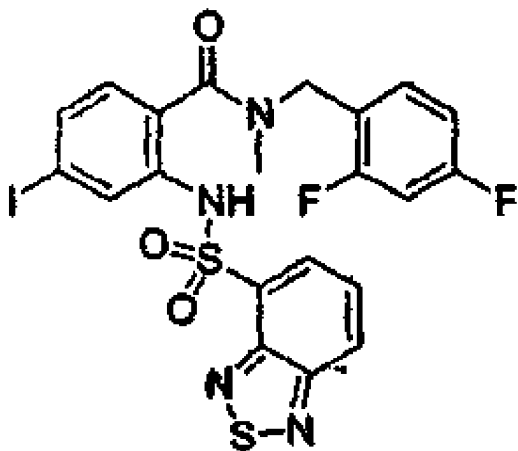


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-4-йод-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,70$ хв (одиничний пік) MS (ESI): m/z ~633 $[M+H]^+$, ~655 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (ушир. s, 1H), 8,33 (ушир. d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,45 (ушир. m, 1H), 7,2-7,1 (ушир. m, 2H), 7,05 (ddd, $J=8,4$, 8,1, 2,6Гц, 1H), 6,91 (ушир. m, 1H), 4,7-4,35 (ушир. s, 1,3H), 4,35-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,25-3,1 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,4 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 104

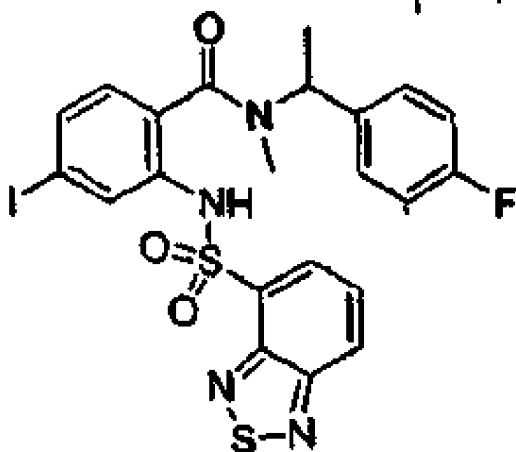


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифтор-бензил)-4-йод-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,08$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 601 $[M+H]^+$, 623 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,92 (ушир. s, 1H), 8,31 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. m, 1H), 7,35 (ушир. d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (ушир. m, 1H), 6,85 (ушир. m, 1H), 6,78 (ушир. d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,6-4,35 (ушир. s, 1,3H), 4,35-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,05-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,45 (ушир. s, 1,9H).

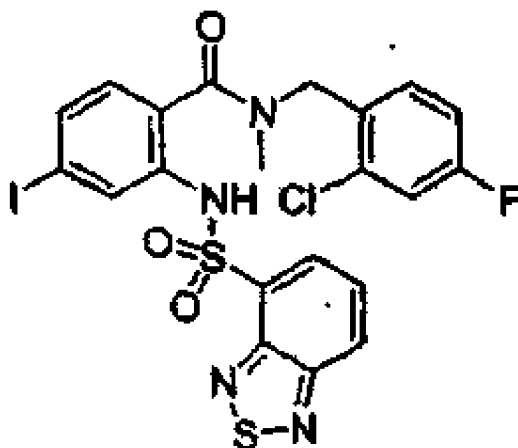
Приклад 105



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-4-йод-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,17$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 597 $[M+H]^+$, 619 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,94 (ушир. s, 1H), 8,37 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (ушир. s, 1H), 7,75 (ушир. m, 1H), 7,5-7,25 (ушир. m, 4H), 7,34 (dd, $J=8,1$, 1,6, 1H), 7,10 (ушир. m, 1H), 6,82 (ушир. d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,8-2,3 (ушир. s, 3H), 1,8-1,4 (ушир. s, 3H).

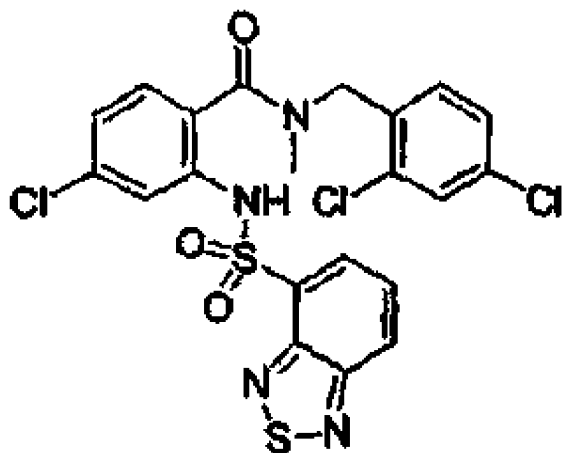
Приклад 106



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4-йод-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,33$ хв (одичний пік) MS (ESI): m/z 617 $[M+H]^+$, 639 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,96 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. u, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,5-7,3 (ушир. m, 2H), 7,15 (ушир. m, 1H), 7,04 (ddd, $J=8,4$, 8,1, 2,5Гц, 1H), 6,80 (ушир. m, 1H), 4,7-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 107

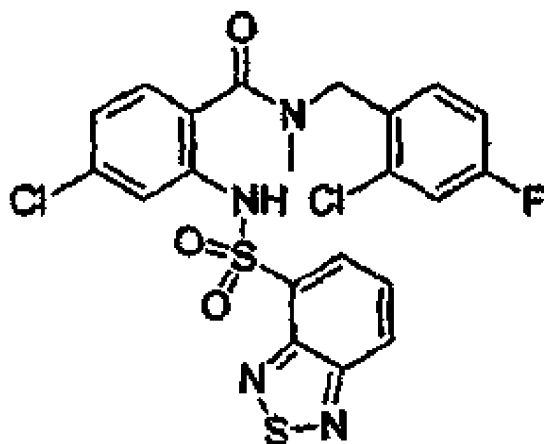


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,61$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 541 $[M+H]^+$, 563 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,07 (ушир. s, 1H), 8,33 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,63 (d, $J=1,8$, 1H), 7,43 (ушир. m, 1H), 7,31 (dd, $J=8,2$, 2,0, 1H), 7,08-6,8 (ушир. m, 2H), 4,8-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 108

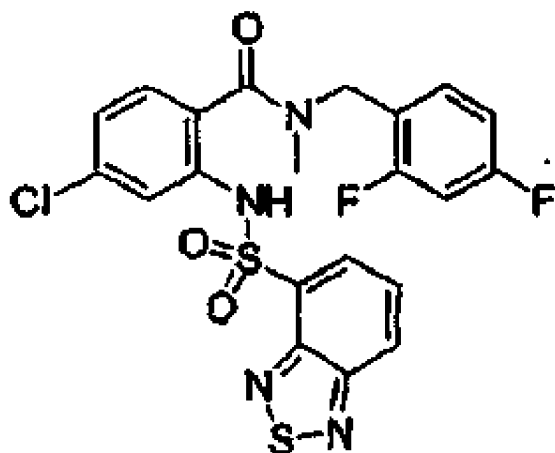


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,25$ хв (одиничний пік) MS (ESI). m/z 525 $[M+H]^+$, 547 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,03 (ушир. s, 1H), 8,33 (ушир. d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. m, 1H), 7,61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,44 (ушир. m, 1H), 7,16 (ушир. m, 1H), 7,1-6,9 (ушир. m, 2H), 7,05 (ddd, $J=8,3$, 8,1, 2,6Гц, 1H), 4,8-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 109

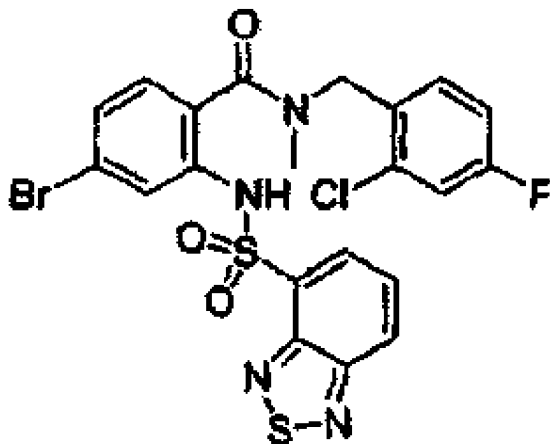


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=9,92$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 509 $[M+H]^+$, 531 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (ушир. m, 1H), 7,60 (ушир. s, 1H), 7,50 (ушир. m, 1H), 7,01 (ушир. m, 1H), 6,93 (ушир. m, 1H), 6,85 (ушир. m, 1H), 4,7-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 110

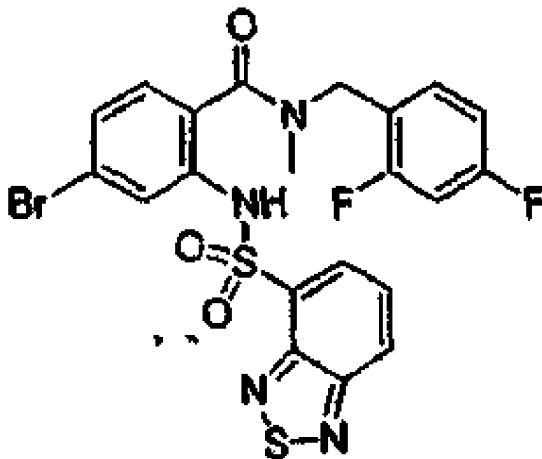


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,28$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 569/571 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (ушир. s, 1H), 8,33 (ушир. d, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,44 (ушир. m, 1H), 7,15 (ушир. m, 2H), 7,05 (ddd, $J=8,4$, 8,1, 2,6Гц, 1H), 6,96 (ушир. m, 1H), 4,7-4,5 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,4 (ушир. s, 1,9H).

Приклад 111

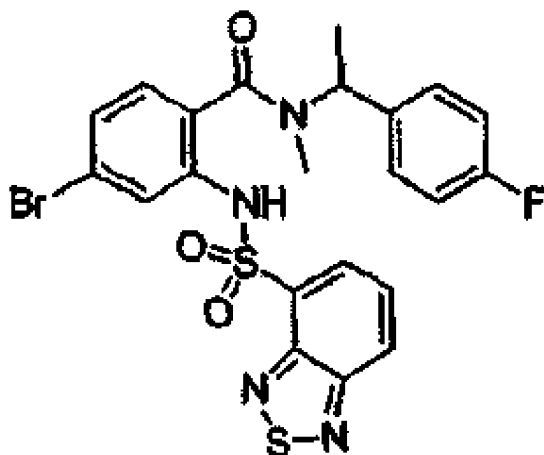


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4-дифтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,02$ хв (одичний пік) MS (ESI) m/z ~555 $[M+H]^+$, ~576 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,95 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72 (ушир. m, 1H), 7,50 (ушир. m, 1H), 7,15 (ушир. d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,0-6,8 (ушир. m, 3H), 4,7-4,5 (ушир. s, 1,3H), 4,5-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

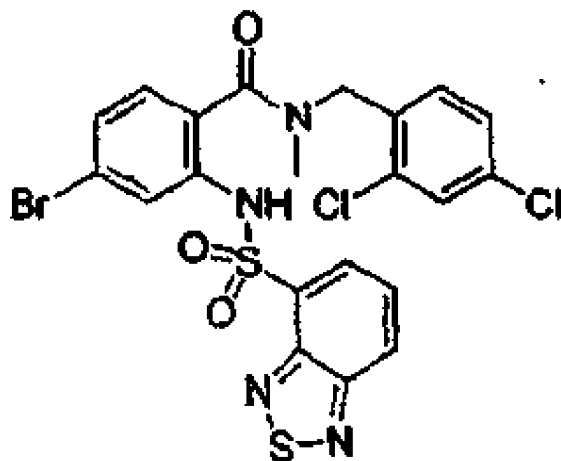
Приклад 112



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,12$ хв (одиничний пік) MS (ESI) m/z ~550 $[M+H]^+$, ~573 $[M+Na]^+$ 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,98 (ушир. s, 1H), 8,38 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,75 (ушир. m, 1H), 7,72 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,5-7,3 (ушир. m, 2H), 7,17-7,05 (ушир. m, 3H), 6,98 (ушир. d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,47 (ушир. s, 3H), 1,55 (ушир. s, 3H)

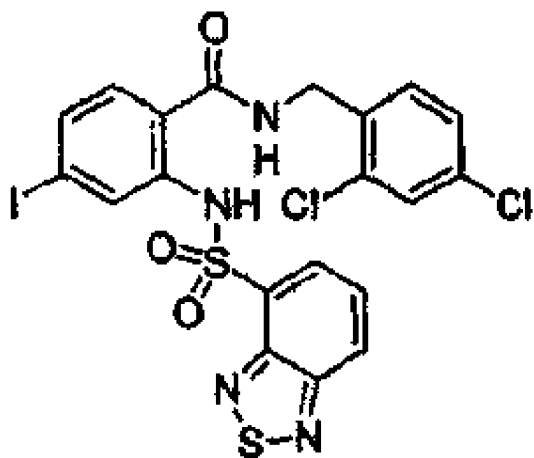
Приклад 113



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4-дихлор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,65$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~587 $[M+H]^+$, ~609 $[M+Na]^+$ 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,02 (ушир. s, 1H), 8,33 (dd, $J=7,0$, 0,8Гц, 1H), 8,26 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,45-7,30 (ушир. m, 2H), 7,31 (dd, $J=8,2$, 1,9Гц, 1H), 7,15 (ушир. m, 1H), 6,97 (ушир. m, 1H), 4,8^4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9H).

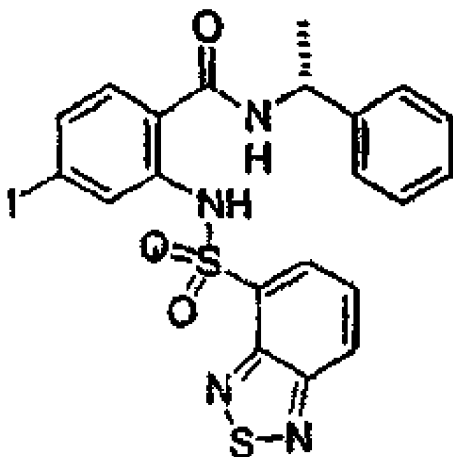
Приклад 114



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-4-йод-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,53$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 619 $[M+H]^+$, 641 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,43 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 1H), 6,99 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,43 (ушир. m, 1H), 4,59 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

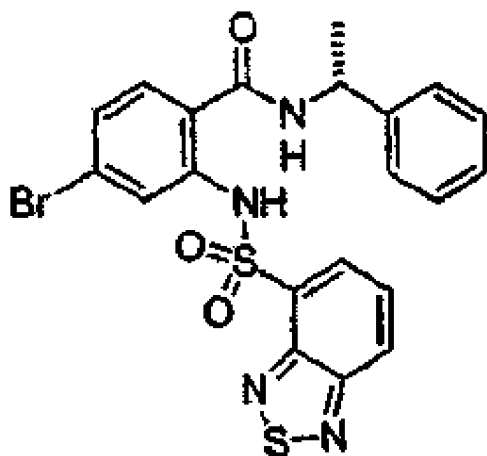
Приклад 115



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,07$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 565 $[M+H]^+$, 587 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,55 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,1Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,1Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 6,98 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,25 (quint. $J=7,3$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Приклад 116

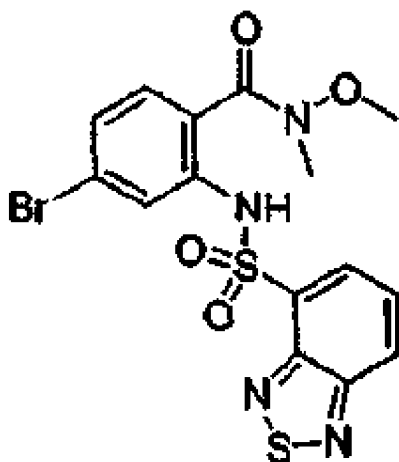


(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,00$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 517/519 $[M+H]^+$, 539/541 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,63 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4$, 1,8Гц, 1H), 6,12 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,29 (quint, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,57 (d, $J=6,8$ Гц, 2H).

Приклад 117

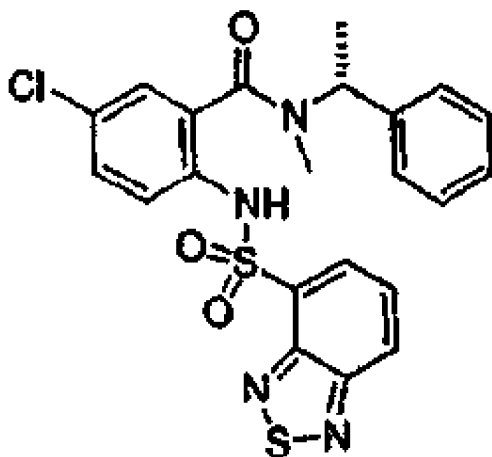


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-метокси-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=9,09$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 457 $[M+H]^+$, 479 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,37 (ушир. s, 1H), 8,27 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,88 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,4$, 1,9Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,10 (s, 3H)

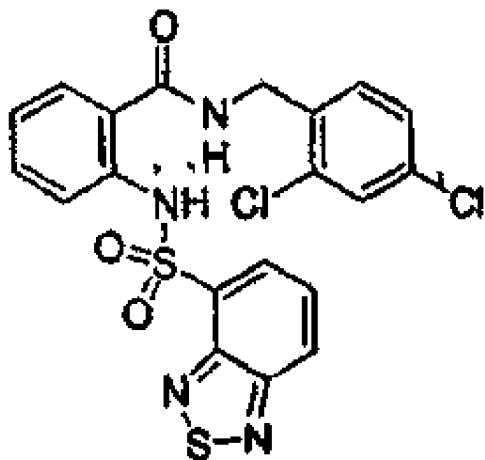
Приклад 118



(R)-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-метил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,83$ хв (одиничний пік) MS (ESI): m/z 487 $[M+H]^+$, 509 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,71 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,23 (ушир. d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,49 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49-7,30 (m, 5H), 7,21 (ушир. s, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,08 (ушир. m, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,42 (ушир. s, 3H), 1,58 (ушир. s, 3H)

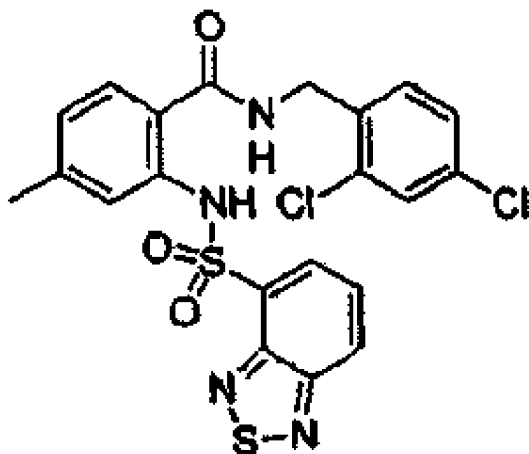
Приклад 119



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,94$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~494 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,36 (s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,18 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,75-7,60 (ушир. m, 2H), 7,46-7,40 (ушир. m, 2H), 7,35-7,26 (ушир. m, 3H), 6,97 (ушир. m, 1H), 6,44 (ушир. m, 1H), 4,59 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

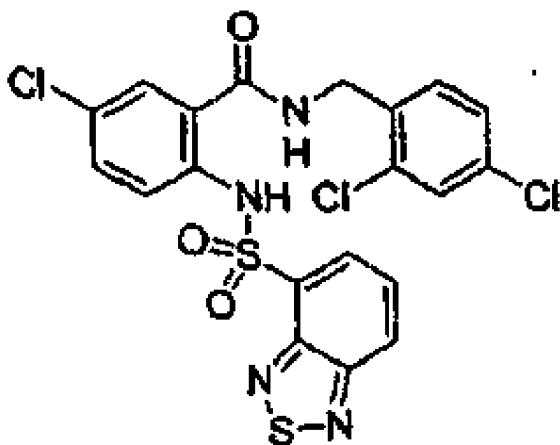
Приклад 120



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-4-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,43$ хв (одиничний пік) MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$, 529 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,50 (s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,18 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,50 (ушир. s, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (ушир. d, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

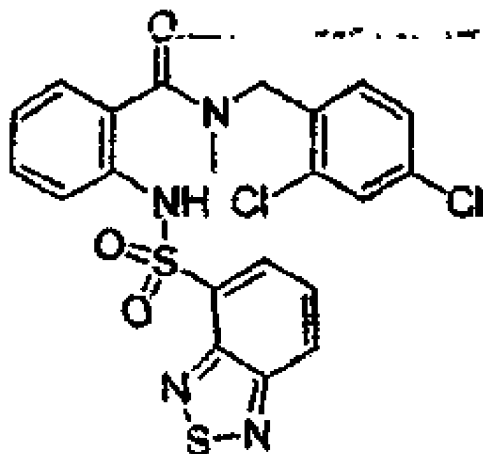
Приклад 121



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,41$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 527/529 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,15 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 0,9Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,36 (ушир. m, 1H), 4,57 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

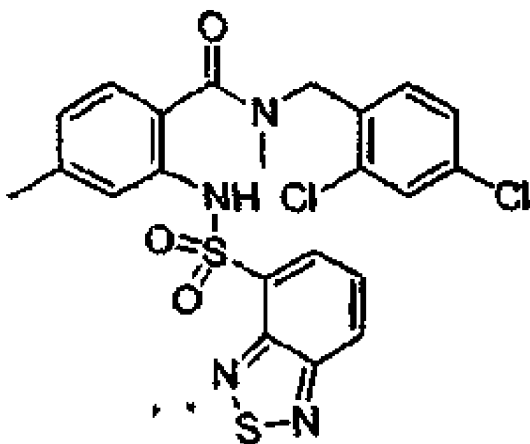
Приклад 122



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,08$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$, 529 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,86 (ушир. s, 1H), 8,28 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,57 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (ушир. m, 2H), 7,35-7,26 (ушир. m, 2H), 7,13-6,95 (ушир. m, 2H), 4,7-4,5 (ушир. s, 1,3H), 4,3-3,9 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,45 (ушир. s, 1,9 H).

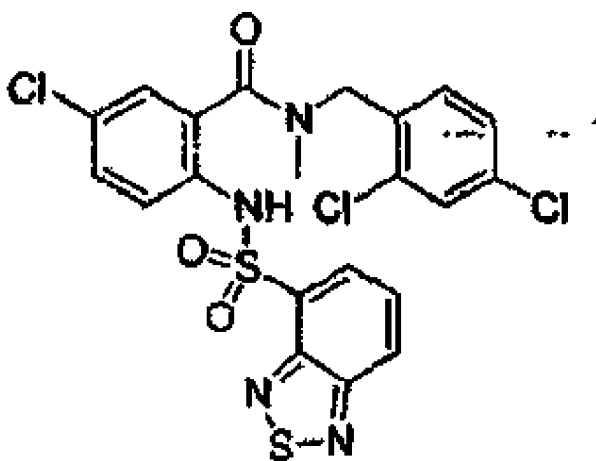
Приклад 123



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дихлор-бензил)-4,N-диметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,39$ хв (одичний пік). MS (ESI): m/z 521 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,92 (ушир. s, 1H), 8,27 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,70 (ушир. m, 1H), 7,43-7,35 (ушир. m, 3H), 7,30 (ушир. m, 1H), 7,02-6,70 (ушир. m, 2H), 4,7-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,25-3,9 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,5 (ушир. s, 1,9 H), 2,28 (s, 3H).

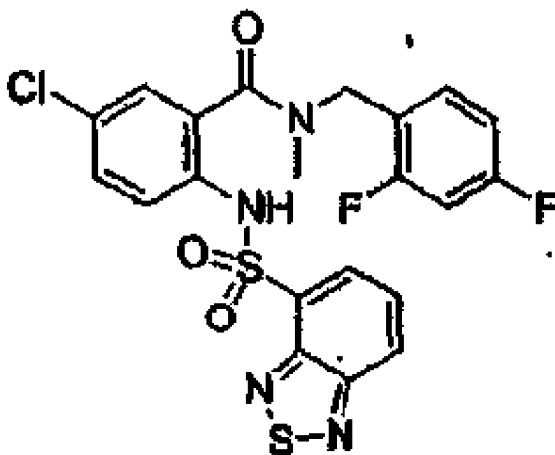
Приклад 124



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2,4-дихлор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,48$ хв (одиничний пік). MS (ESI): $m/z \sim 542$ $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,72 (ушир. s, 1H), 8,28-8,23 (ушир. m, 2H), 7,70 (ушир. m, 1H), 7,53 (bd, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45-7,31 (ушир. m, 2H), 7,31 (dd, $J=8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,05 (ушир. m, 1H), 4,65-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,45 (ушир. s, 1,9H).

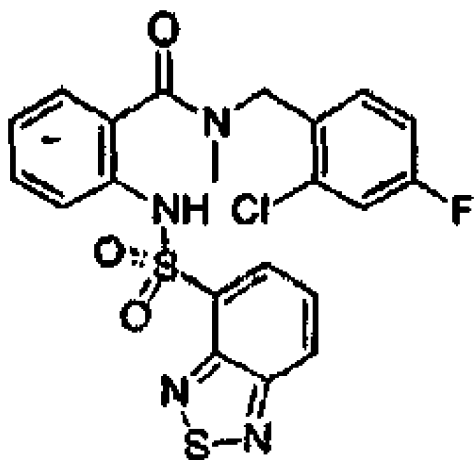
Приклад 125



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,82$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 509 $[M+H]^+$, 531 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,70 (ушир. s, 1H), 8,32-8,17 (ушир. m, 2H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53-7,40 (ушир. m, 1H), 7,24 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,02 (ушир. m, 1H), 6,96-6,80 (ушир. m, 2H), 4,57-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,45 (ушир. s, 1,9H).

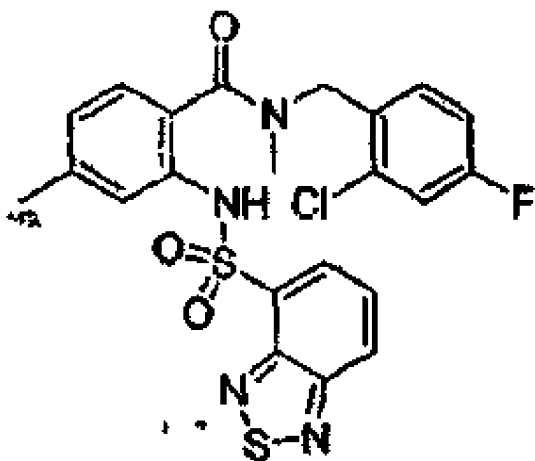
Приклад 126



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,65$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 491 $[M+H]^+$, 513 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,81 (ушир. s, 1H), 8,28 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,53 (ушир. d, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (ушир. m, 1H), 7,31 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20-6,97 (ушир. m, 3H), 7,05 (ddd, $J=8,2$, 8,2, 2,6Гц, 1H), 4,65-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,0 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,4 (ушир. s, 1,9H).

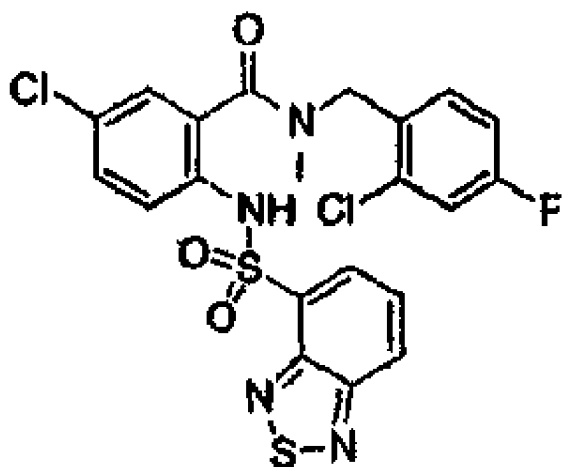
Приклад 127



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4,N-диметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,00$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,99 (ушир. s, 1H), 8,27 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,23 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,41 (ушир. m, 1H), 7,40 (ушир. s, 1H), 7,15(ушир. m, 1H), 7,04 (ddd, $J=8,3$, 8,2, 2,5Гц, 1H), 6,96 (ушир. m, 1H), 7,62 (ушир. m, 1H), 4,65-4,3 (ушир. s, 1,3H), 4,3-3,9 (ушир. s, 0,7H), 2,9-2,65 (ушир. s, 1,1H), 2,65-2,4 (ушир. s, 1,9 H), 2,28 (s,3H).

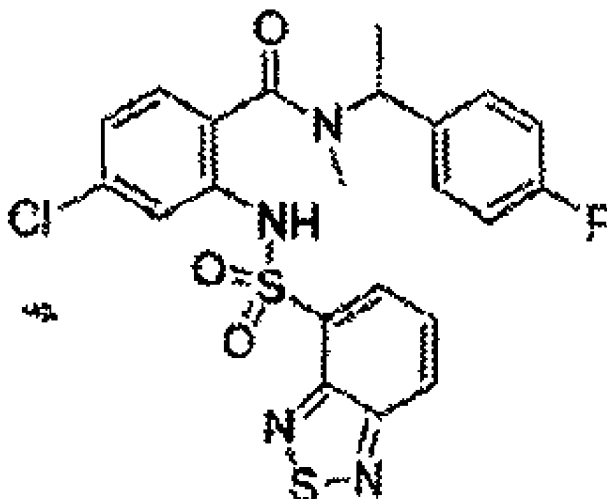
Приклад 128



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,10$ хв (одиничний пік). MS (ESI) m/z ~526 $[M+H]^+$, 547 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (rotameric broadening) 8,69 (ушир. s, 1H), 8,32-8,23 (ушир. m, 2H), 7,70 (ушир. m, 1H), 7,52 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (ушир. m, 1H), 7,17 (ушир. m, 1H), 7,09-7,01 (ушир. m, 2H), 4,65-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,05 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,45 (ушир. s, 1,9H).

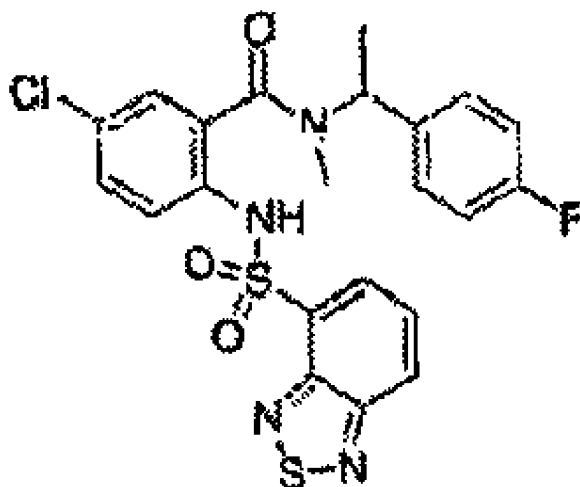
Приклад 129



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,00$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (ушир. s, 1H), 8,38 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,25 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (ушир. m, 1H), 7,56 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,5-7,22 (ушир. m, 2H), 7,13-7,02 (ушир. m, 3H), 6,97 (ушир. m, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,7-2,3 (ушир. s, 3H), 2,25-1,8 (ушир. s, 3H).

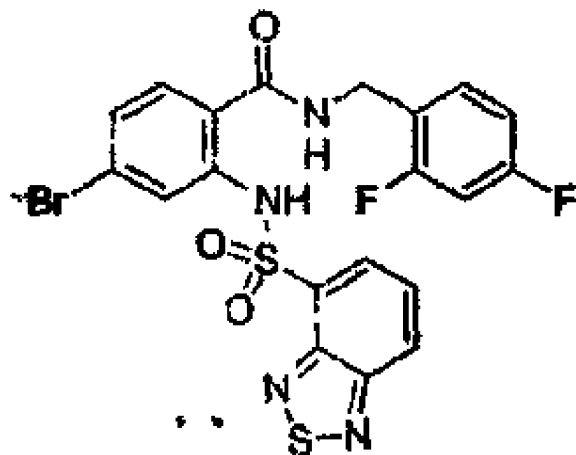
Приклад 130



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,93$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 505 $[M+H]^+$, 527 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,68 (ушир. s, 1H), 8,32 (ушир. d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,24 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,71 (ушир. m, 1H), 7,5-7,3 (ушир. m, 2H), 7,46 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J=8,8$, 2,3Гц, 1H), 7,14-7,07 (ушир. m, 3H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,6-2,3 (ушир. s, 3H), 2,1-1,7 (ушир. s, 3H).

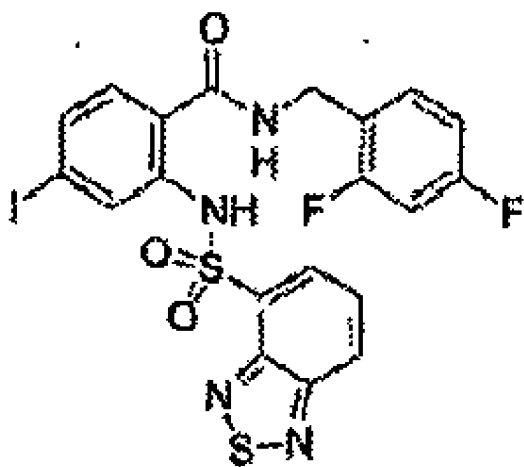
Приклад 131



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4-дифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,02$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 539/541 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,54 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 1,8Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,31 (ушир. m, 1H), 4,56 (d, $J=5,7$ Гц, 2H).

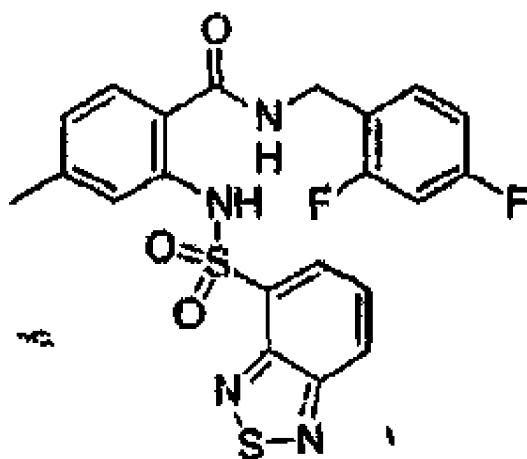
Приклад 132



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифтор-бензил)-4-йод-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,07$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 587 $[M+H]^+$, 609 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,54 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=8,3$, 1,6Гц, 1H), 6,98 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,30 (ушир. m, 1H), 4,55 (d, $J=5,8$ Гц, 2H).

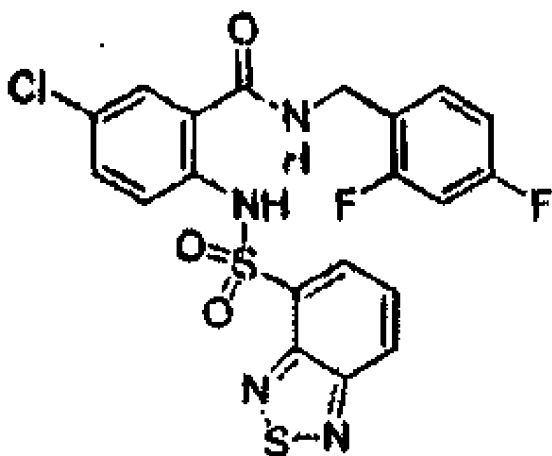
Приклад 133



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніл)-N-(2,4-дифтор-бензил)-4-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,70$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 475 $[M+H]^+$, 497 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,53 (ушир. s, 1H), 8,32 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,51 (ушир. s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,76 (ушир. d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,28 (ушир. m, 1H), 4,54 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H).

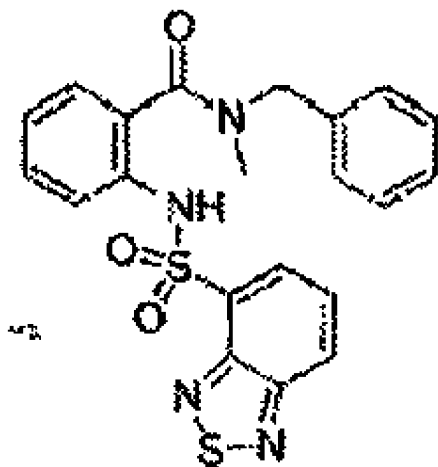
Приклад 134



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2,4-дифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,95$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$, 517 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,17 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,68 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,26 (ушир. m, 1H), 4,53 (d, $J=5,8$ Гц, 2H).

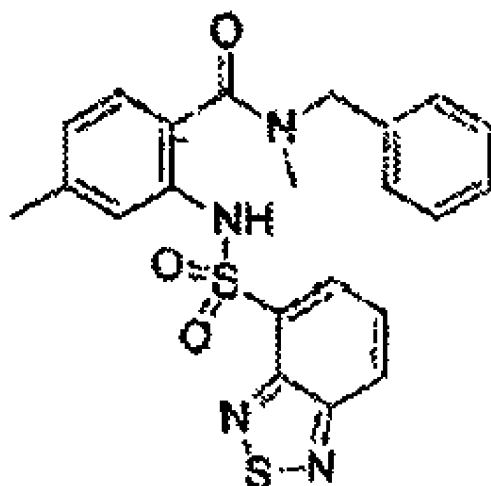
Приклад 135



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,28$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 439 $[M+H]^+$, 461 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,82 (ушир. s, 1H), 8,37-8,17 (ушир. m, 1H), 7,66 (ушир. m, 1H), 7,55 (ушир. m, 1H), 7,45-7,25 (ушир. m, 5H), 7,2-6,9 (ушир. m, 3H), 4,63-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,1-2,65 (ушир. s, 1,1H), 2,65-2,4 (ушир. s, 1,9H).

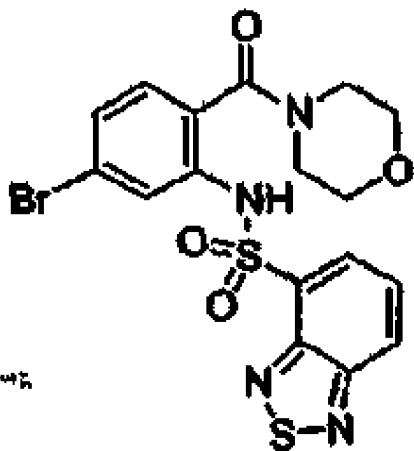
Приклад 136



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4,N-диметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,62$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 453 $[M+H]^+$, 475 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,96 (ушир. s, 1H), 8,29-8,19 (ушир. m, 2H), 7,67 (ушир. m, 1H), 7,42-7,26 (ушир. m, 5H), 7,15-6,95 (ушир. m, 2H), 6,80 (ушир. m, 1H), 4,55-4,3 (ушир. s, 1,3H), 4,3-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,35 (ушир. s, 1,9H), 2,27 (s, 3H).

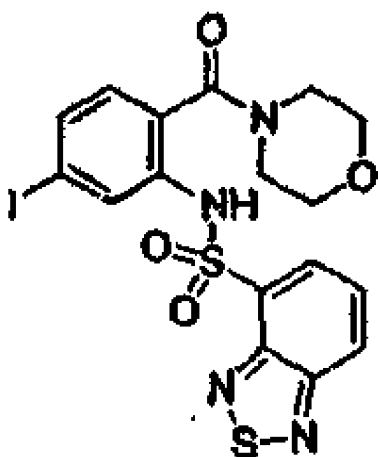
Приклад 137



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=8,43$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~484 $[M+H]^+$, ~506 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,97 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,78 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=8,2$, 1,8Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,7-3,18 (ушир. m, 8H).

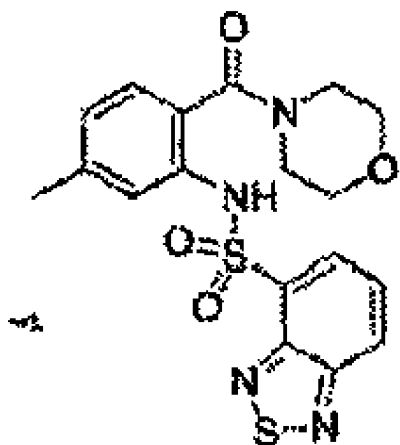
Приклад 138



Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-йод-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=8,50$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 531 $[M+H]^+$, 553 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,91 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=8,8$, 0,9Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,1$, 1,6Гц, 1H), 6,78 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,75-3,0 (ушир. m, 8H).

Приклад 139

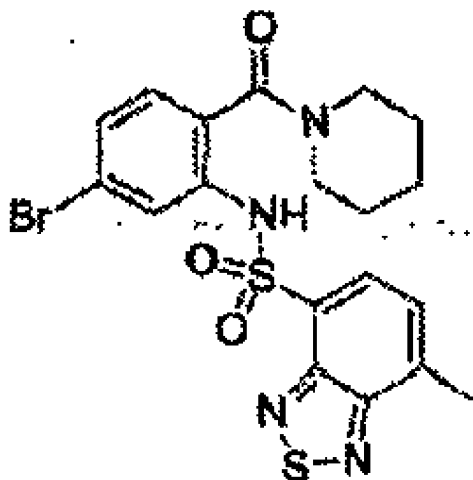


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-метил-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-срзозова): $R_T=8,02$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 419 $[M+H]^+$, 441 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,95 (s, 1H), 8,26 (dd,

J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,40 (ушир. s, 1H), 6,95 (d, J=7,8Гц, 1H), 6,85 (ушир. d, J=7,8Гц, 1H), 3,75-3,1 (ушир. m, 8H), 2,29 (s, 3H).

Приклад 140



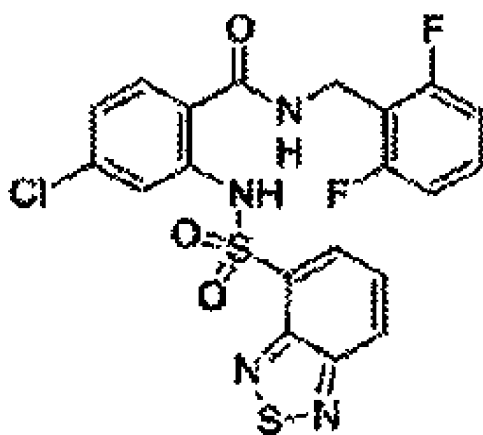
7-Метил-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.

А. 4-Хлорсульфоніл-7-метил-2,1,3-бензотіадіазол.

Розчин 4-метил-2,1,3-бензотіадіазолу (1,0г, 6,7ммоль) та хлорсульфонові кислоти (2мл) нагрівали до 140°C протягом 2 годин та потім дозволяли охолонути до 23 °С. Суміш обережно виливали на надрібнений лід та одержаний осад збирали фільтруванням та сушили під вакуумом, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,08г, 65%). Ця речовина була достатньо чистою, щоб використовувати її безпосередньо. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): 8,31 (d, J=7,4Гц, 1H), 7,57 (dd, J=7,4Гц, 1,1, 1H), 2,91 (d, J=1,1Гц, 3H).

В. 7-Метил-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонові кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід. Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 5, замінюючи 4-хлорсульфоніл-2,1,3-бензотіадіазол на 4-хлорсульфоніл-7-метил-2,1,3-бензотіадіазол в Стадії D. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=10,01хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z ~498 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,92 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,42 (dd, J=7,2, 1,0Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,2, 1,8Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,2Гц, 1H), 3,7-2,8 (ушир. m, 4H), 2,80 (d, J=1,0Гц, 3H), 1,8-1,2 (ушир. m, 6H).

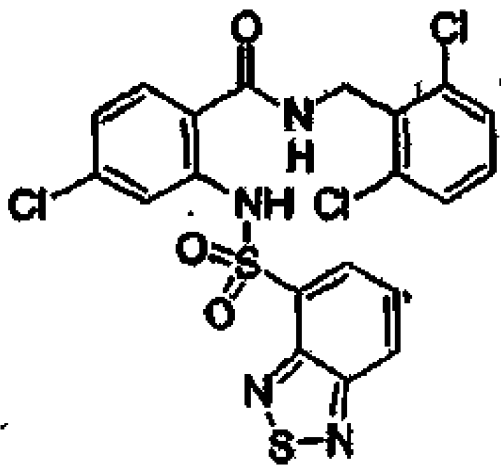
Приклад 141



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,6-дифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): R_T=9,85хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 493/495 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): (ротамерне уширення) 11,52 (s, 1H), 8,35 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,0-6,89 (m, 3H), 6,22 (ушир. m, 1H), 4,68 (d, J=5,6Гц, 2H).

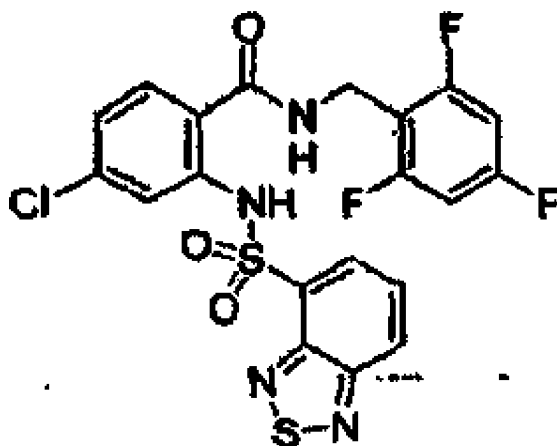
Приклад 142



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,6-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,31$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 525/527/529 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,52 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,16 (ушир. m, 1H), 4,88 (d, $J=5,4$ Гц, 2H).

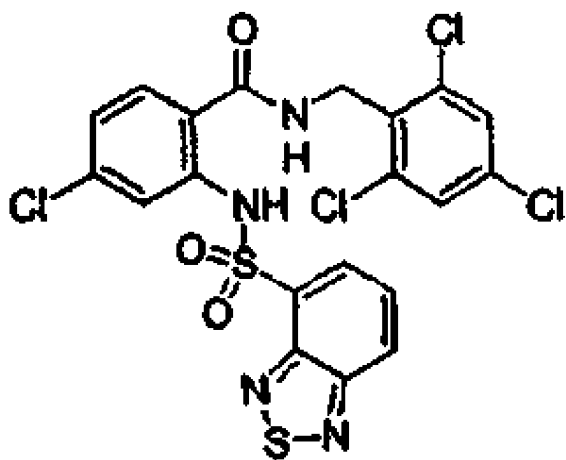
Приклад 143



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,95$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 511/513 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,48 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 6,18 (ушир. m, 1H), 4,62 (d, $J=5,6$ Гц, 2H).

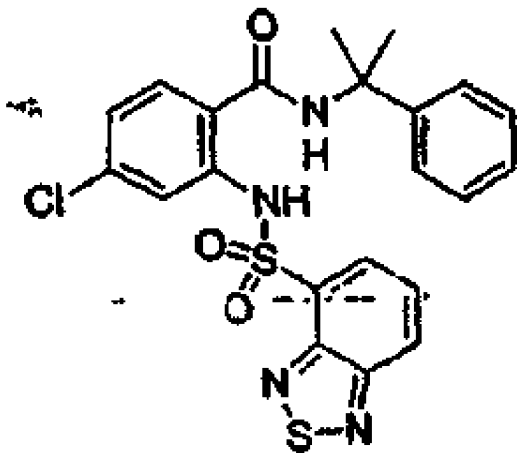
Приклад 144



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4,6-трихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,74$ хв (одиночний пік) MS (ESI) нег іон m/z 559/561/563 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,47 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0,1,0$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (ушир. m, 1H), 4,83 (d, $J=5,4$ Гц, 2H).

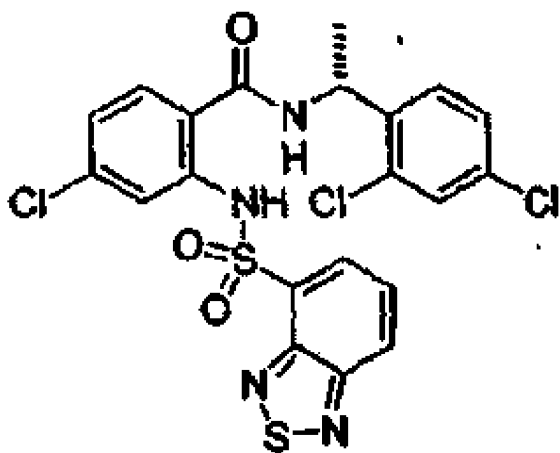
Приклад 145



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-метил-1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,21$ хв (одиночний пік) MS (ESI) нег іон m/z 485/487 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$). (ротамерне уширення) 11,59 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,1, 1,0$ Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8, 7,1$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,94 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 1,78 (s, 6H)

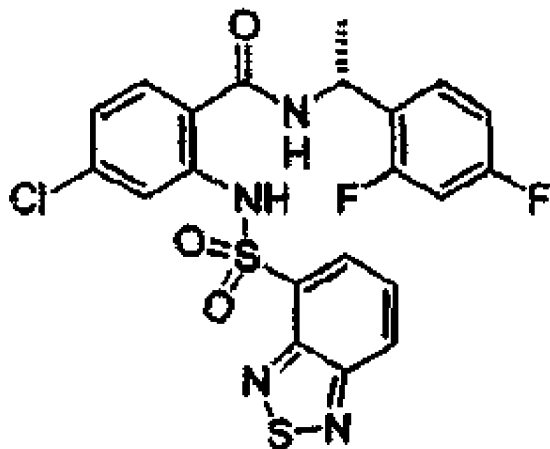
Приклад 146



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. Див. приклад 42 для одержання (R)-1-(2,4-дихлор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,63$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 539/541/543 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,53 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,74 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,42 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,3-7,25 (m, 2H), 7,28 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,37 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,42 (quint, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,57 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

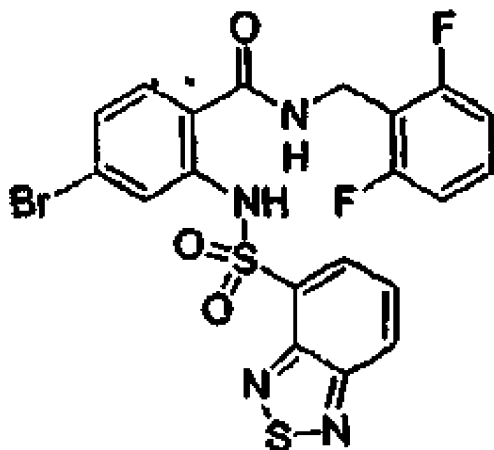
Приклад 147



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 7. Див. приклад 39 для одержання (R)-1-(2,4-дифтор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,10$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 507/509 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,58 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,32 (dt, $J=8,5$, 6,3Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 6,93-6,80 (m, 2H), 6,39 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,34 (quint, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

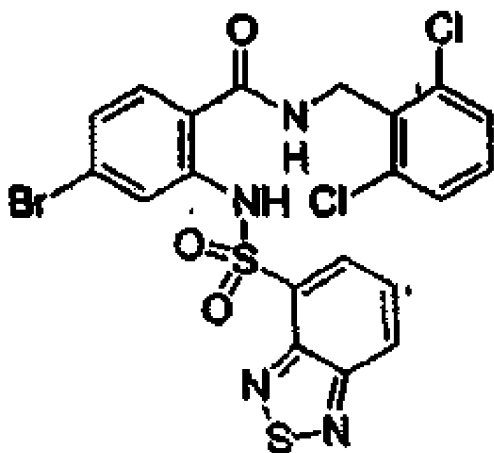
Приклад 148



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(2,6-дифтор-бензил)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,93$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 537/539 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,46 (s, 1H), 8,35 (eld, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 1,8Гц, 1H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,21 (ушир. m, 1H), 4,67 (d, $J=5,6$ Гц, 2H).

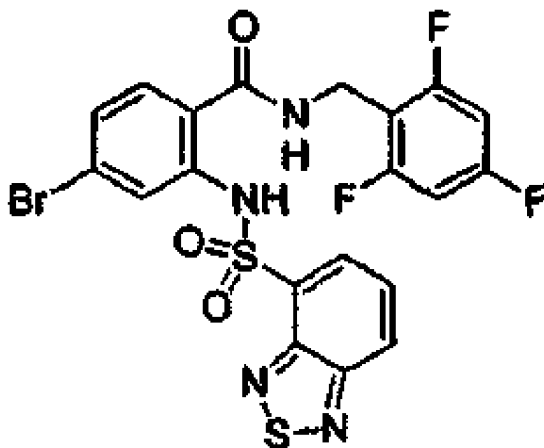
Приклад 149



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,6-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,34$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 569/571/573 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,45 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 0,9Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4$, 1,8Гц, 1H), 6,15 (ушир. m, 1H), 4,87 (d, $J=5,4$ Гц, 2H).

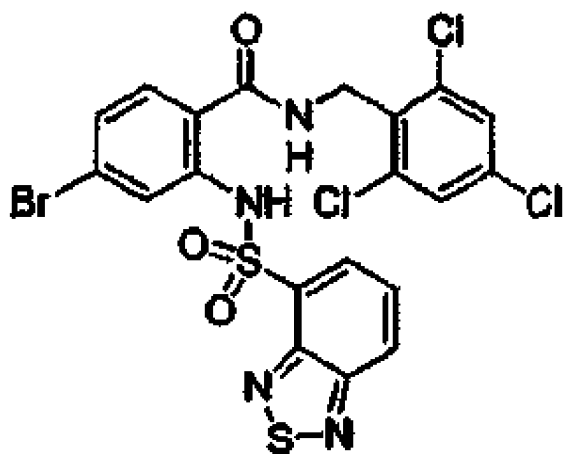
Приклад 150



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,97$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 555/557 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,44 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,1$, 0,8Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 0,8Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,1Гц, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 1,7Гц, 1H), 6,78 - 6,67 (m, 2H), 6,19 (ушир. m, 1H), 4,61 (d, $J=5,6$ Гц, 2H).

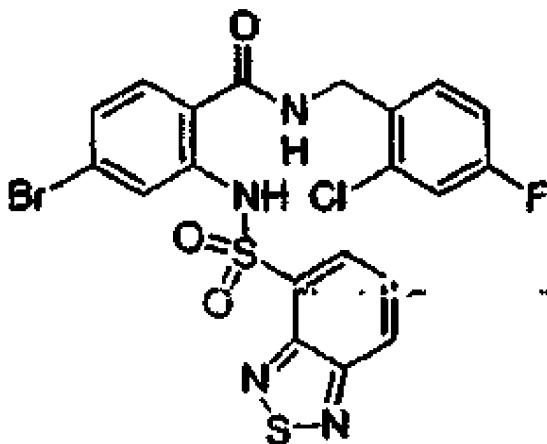
Приклад 151



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4,6-трихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,78$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 603/605/607 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,42 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (dd, $J=8,4$, 1,6Гц, 1H), 6,13 (ушир. m, 1H), 4,82 (d, $J=5,5$ Гц, 2H).

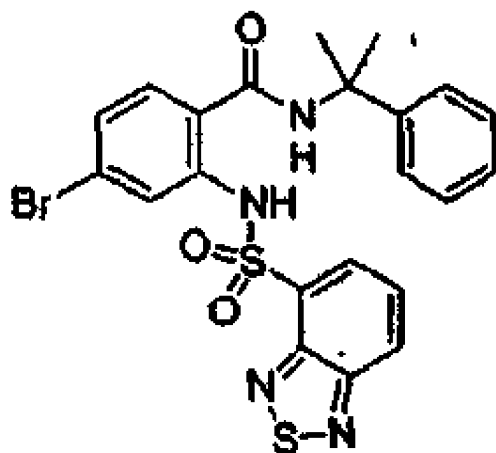
Приклад 152



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,20$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 553/555/557 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,51 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,17 (dd, $J=8,4$, 2,6Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=8,4$, 1,9Гц, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,41 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

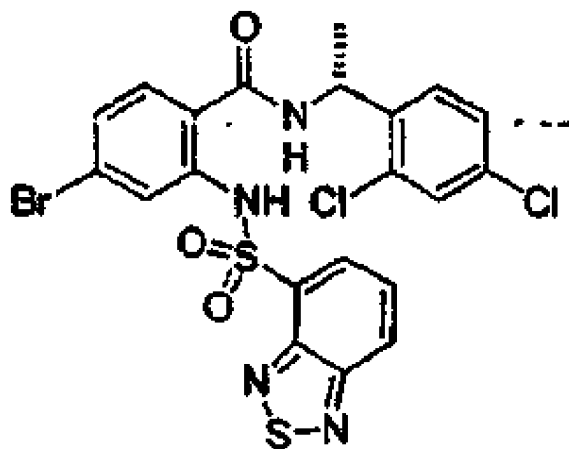
Приклад 153



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламін)-4-бром-N-(1-метил-1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,26$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 529/531 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,54 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,41-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=8,4$, 1,9Гц, 1H), 6,21 (ушир. s, 1H), 1,78 (s, 6H).

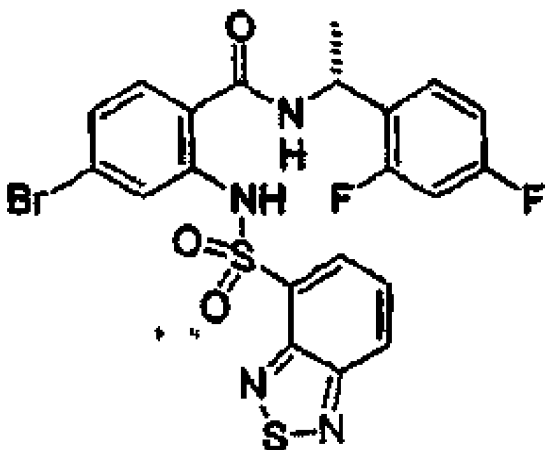
Приклад 154



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. Див. приклад 42 для одержання (R)-1-(2,4-дихлор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,70$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 583/585/587 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,47 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0,1,0$ Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,43 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,41 (quint, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

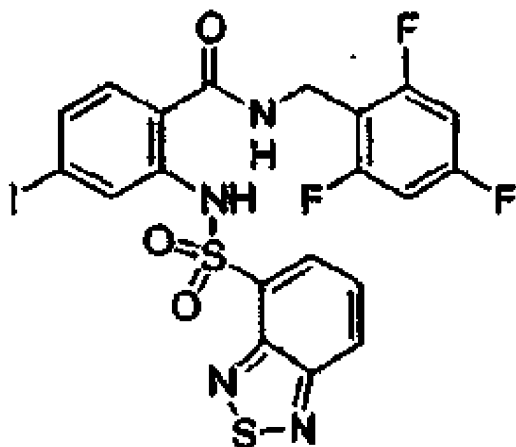
Приклад 155



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 8. Див. приклад 39 для одержання (R)-1-(2,4-дифтор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,17$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 551/553 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,52 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0, 1,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,31 (dt, $J=8,4, 6,2$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,37 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,33 (quint, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 156

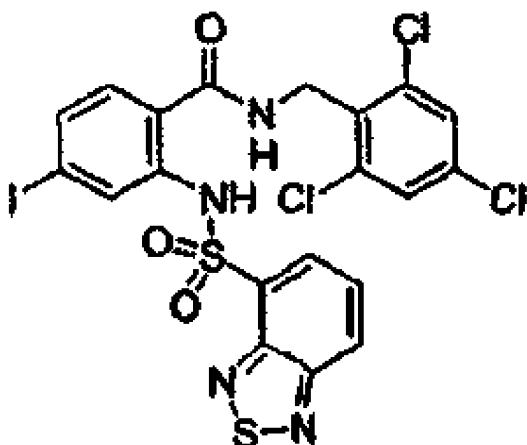


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 6. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=9,96$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 603 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,34 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=8,3$, 1,6Гц, 1H), 6,95 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 6,18 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, $J=5,6$ Гц, 2H).

Приклад 157

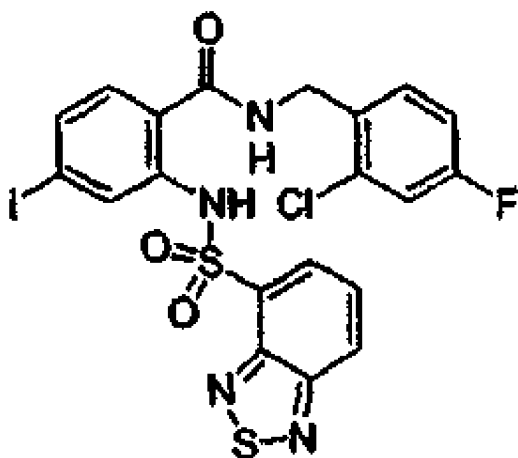


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-(2,4,6-трихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова):

$R_T=10,83$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 651/653/655 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,34 (s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 0,9Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 0,9Гц, 1H), 8,10 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,29 (dd, $J=8,2$, 1,5Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,13 (ушир. m, 1H), 4,81 (d, $J=5,5$ Гц, 2H).

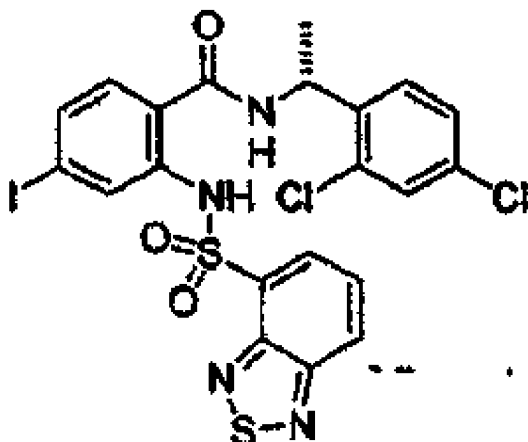
Приклад 158



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4-йод-бензамід

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,26$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 601/603 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,45 (s, 1H), 8,36 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,17 (dd, $J=8,3$, 1,6Гц, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,41 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

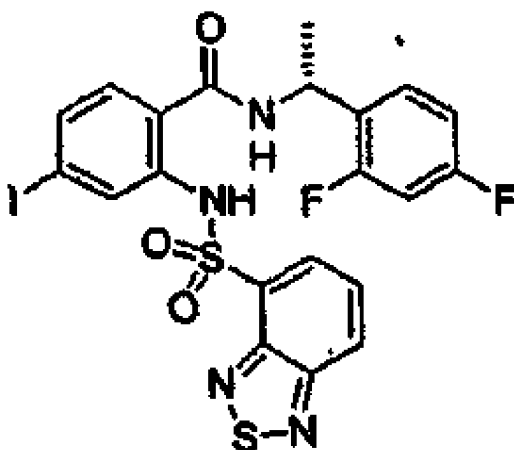
Приклад 159



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-4-йод-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. Див. приклад 42 для одержання (R)-1-(2,4-дихлор-феніл)-етиламіну ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,75$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 631/633 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,38 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,22 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,42 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=8,2$, 1,6Гц, 1H), 7,25 (t, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,40 (quint, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

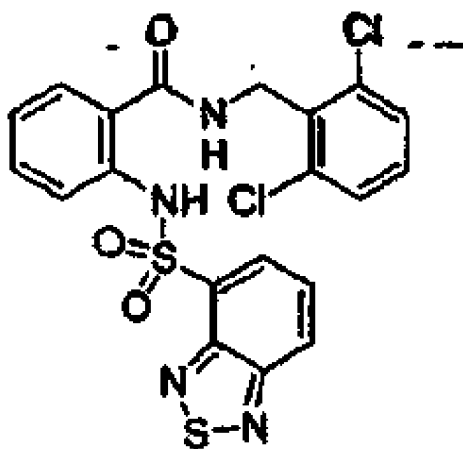
Приклад 160



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-4-йод-бензамід.

Цю сполуку одержували, використовуючи загальну методику, описану в прикладі 9. Див. приклад 39 для одержання (R)-1-(2,4-дифтор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,20$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 599 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,43 (s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 8,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,37 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,32 (quint, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).

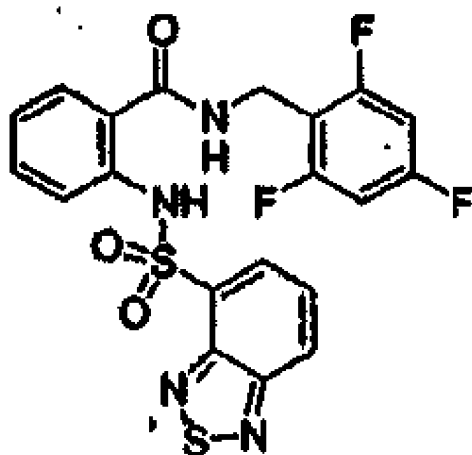
Приклад 161



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,6-дихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,78$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 491/493 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,32 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0$, 0,8Гц, 1H), 8,18 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,16 (ушир. m, 1H), 4,86 (d, $J=5,4$ Гц, 2H).

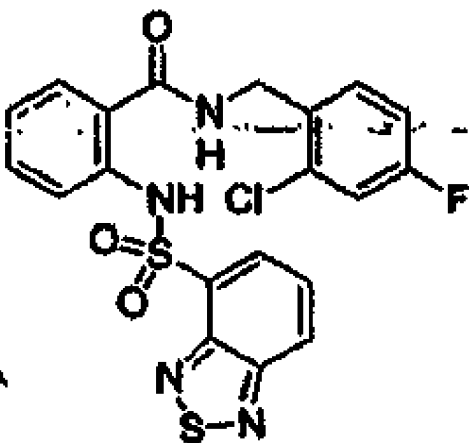
Приклад 162



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,46$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 477 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,28 (s, 1H), 8,32 (сі, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,21 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, $J=5,6$ Гц, 2H).

Приклад 163

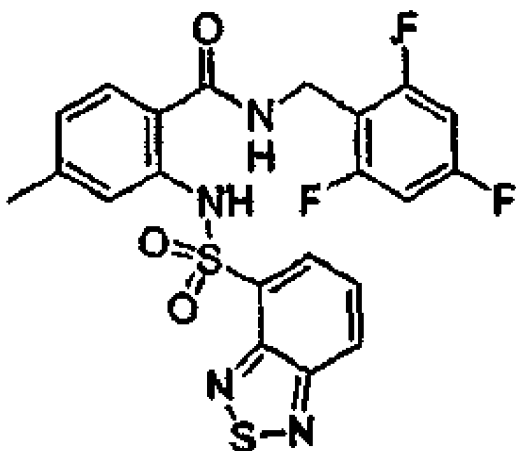


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,68$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 475/477 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,39 (s, 1H), 8,33 (dd,

J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,17 (dd, J= 8,3, 2,6Гц, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,43 (ушир. m, 1H), 4,60 (d, J=6,0Гц, 2H).

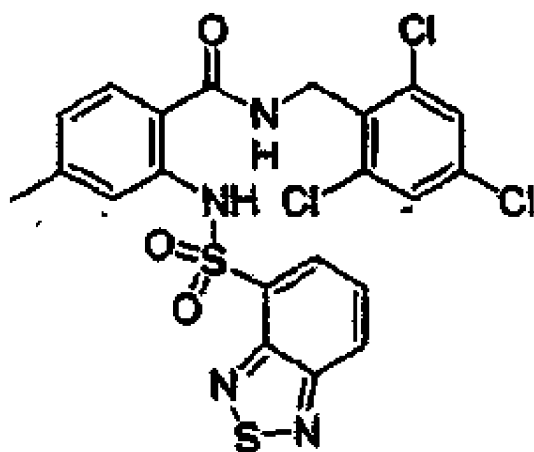
Приклад 164



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метил-N-(2,4,6-трифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,69$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 491 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,42 (s, 1H), 8,31 (dd, J=7,0, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, J= 8,8, 1,0Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,51 (ушир. s, 1H), 7,14 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,77-6,67 (m, 3H), 6,16 (ушир. m, 1H), 4,58 (d, J=5,7Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

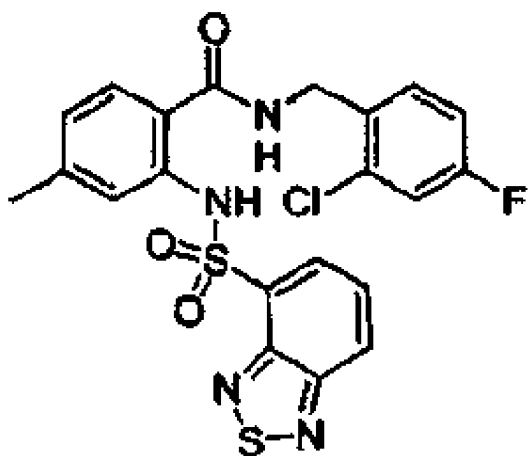
Приклад 165



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метил-N-(2,4,6-трихлор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,47$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 539/541/543 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,40 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,0Гц, 1H), 8,18 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,8, 7,0Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,11 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,5Гц, 1H), 6,10 (ушир. m, 1H), 4,79 (d, J=5,5Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

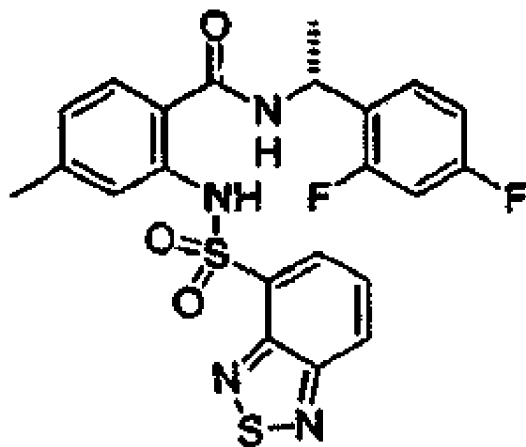
Приклад 166



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-4-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,89$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 489/491 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,52 (s, 1H), 8,32 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,49 (dd, $J=8,5$, 6,0Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,3$, 2,6Гц, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,76 (dd, $J=8,0$, 0,8Гц, 1H), 6,39 (ушир. m, 1H), 4,58 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H).

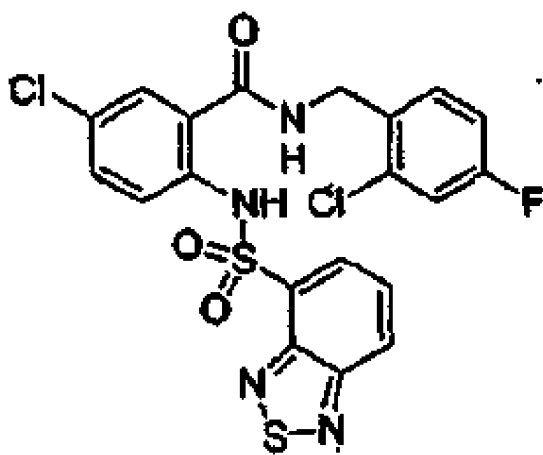
Приклад 167



(R)-2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-4-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. Див. приклад 39 для одержання (R)-1-(2,4-дифтор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,76$ хв (одиничний пік) MS (ESI) нег. іон m/z 487 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,52 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,1$, 1,0Гц, 1H), 8,16 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,1Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (dt, $J=8,8$, 6,4Гц, 1H), 7,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,78 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,51 (quint, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,54 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

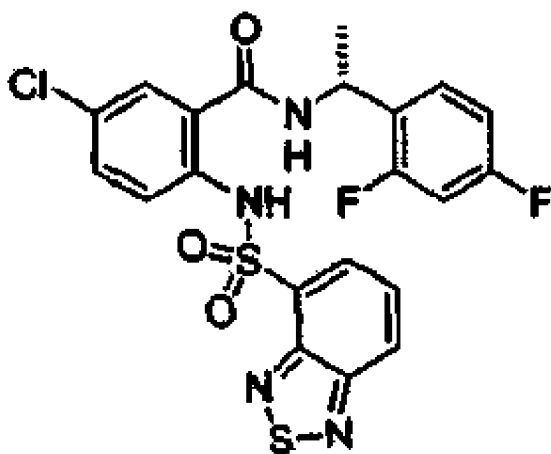
Приклад 168



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,15$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 509/511 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,17 (s, 1H), 8,31 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,20 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,67 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (dd, $J=8,3$, 2,6Гц, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,37 (ушир. m, 1H), 4,58 (d, $J=6,0$ Гц, 2H).

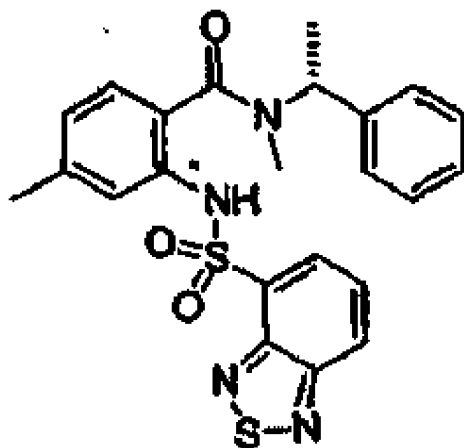
Приклад 169



(R)-2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дифтор-феніл)-етил]-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43. Див. приклад 39 для одержання (R)-1-(2,4-дифтор-феніл)-етиламіну. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=10,12$ хв (одиничний пік). MS (ESI): нег. іон m/z 507/509 $[M-H]^-$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,17 (s, 1H), 8,30 (dd, $J=7,0$, 1,0Гц, 1H), 8,18 (dd, $J=8,8$, 1,0Гц, 1H), 7,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,32 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,29 (quint, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,56 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

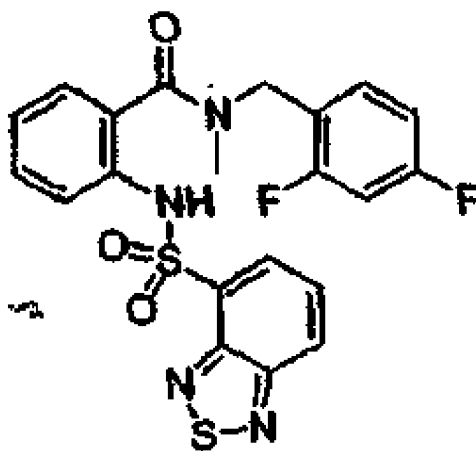
Приклад 170



(R)-2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4,N-диметил-N-(1-феніл-етил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 44. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,81$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 467 $[M+H]^+$, 489 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,08 (ушир. s, 1H), 8,34 (dd, $J=7,0$, 0,7Гц, 1H), 8,20 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. m, 1H), 7,45-7,37 (ушир. m, 4H), 7,37-7,26 (ушир. m, 2H), 7,01 (ушир. d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (ушир. d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,7-2,25 (ушир. s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,7-1,4 (ушир. s, 3H).

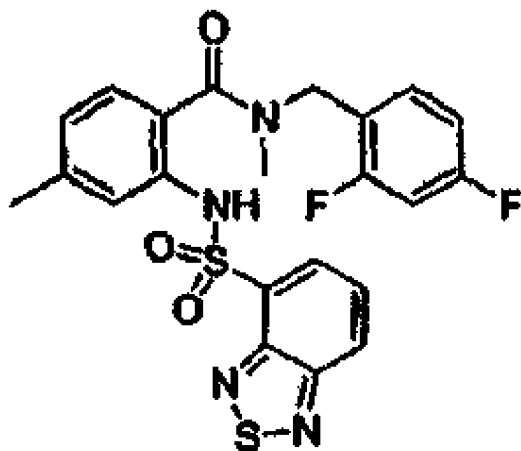
Приклад 171



2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифтор-бензил)-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,41$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 475 $[M+H]^+$, 497 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,83 (ушир. s, 1H), 8,27 (ушир. d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,22 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,67 (ушир. m, 1H), 7,55-7,45 (ушир. m, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,30 (ушир. m, 1H), 7,10-7,00 (ушир. m, 2H), 6,93 (ушир. m, 1H), 6,84 (ушир. m, 1H), 4,65-4,4 (ушир. s, 1,3H), 4,4-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,65 (ушир. s, 1,1H), 2,65 - 2,4 (ушир. s, 1,9H).

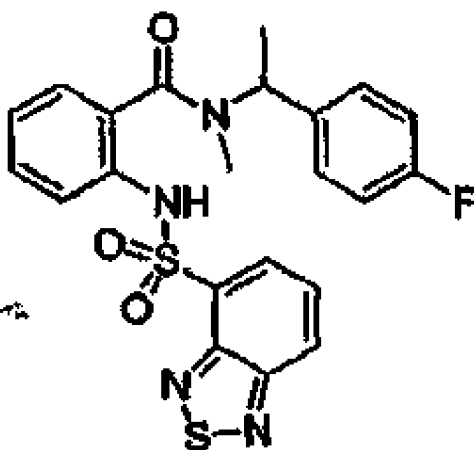
Приклад 172



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифтор-бензил)-4,N-диметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. MS (ESI): m/z 489 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,00 (ушир. s, 1H), 8,27 (ушир. d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,22 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,68 (ушир. m, 1H), 7,6-7,4 (ушир. m, 1H), 7,42 (ушир. s, 1H), 6,96-6,85 (ушир. m, 2H), 6,85-6,75 (ушир. m, 2H), 4,65-4,3 (ушир. s, 1,4H), 4,3-4,0 (ушир. s, 0,6H), 2,9-2,65 (ушир. s, 1H), 2,65-2,45 (ушир. s, 2H), 2,28 (s, 3H).

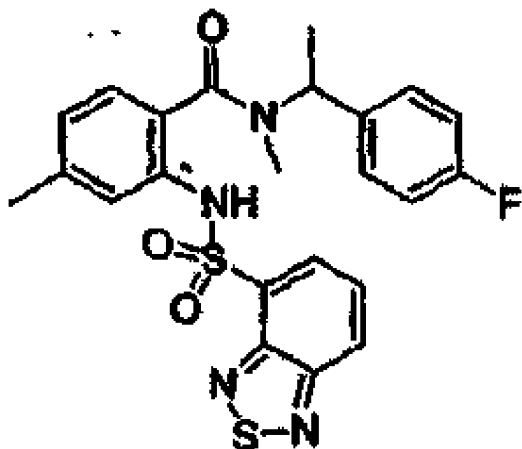
Приклад 173



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,48$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 471 $[M+H]^+$, 493 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 8,83 (ушир. s, 1H), 8,35 (ушир. d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,22 (ушир. d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,70 (ушир. m, 1H), 7,48 (ушир. d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,48-7,35 (ушир. m, 2H), 7,23 (ушир. m, 1H), 7,19-7,05 (ушир. m, 3H), 7,01 (ушир. m, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,9-2,3 (ушир. s, 3H), 2,2-1,8 (ушир. s, 3H).

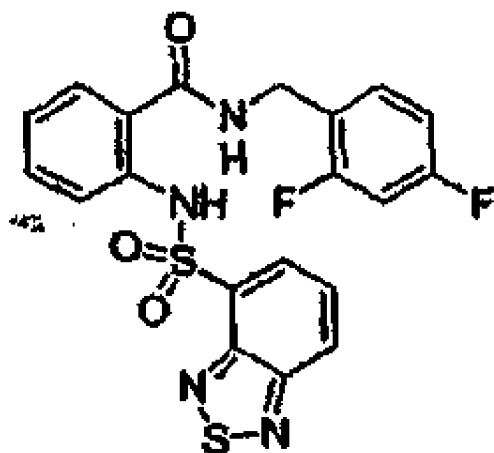
Приклад 174



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-4,N-диметил-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 43. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,72$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$, 507 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 9,03 (ушир. s, 1H), 8,35 (dd, $J=7,0$, 0,8Гц, 1H), 8,22 (ушир. d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,5-7,25 (ушир. m, 1H), 7,35 (ушир. s, 1H), 7,11-7,05 (ушир. m, 2H), 7,01 (ушир. d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=7,8$, 0,6Гц, 1H), 6,05 (ушир. m, 1H), 2,8-2,2 (ушир. m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,65-1,45 (ушир. m, 6H).

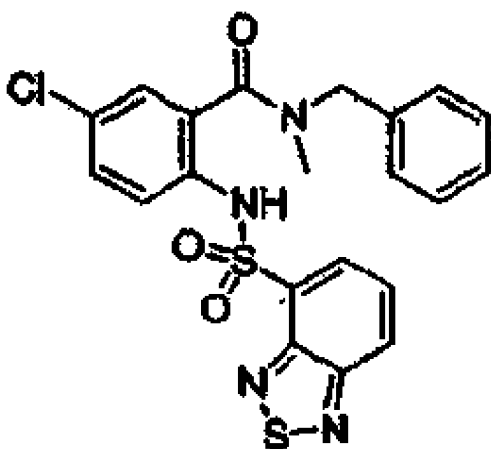
Приклад 175



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифтор-бензил)-бензамід.

Цю сполуку одержували, як описано в прикладі 41. ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,47$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 461 $[M+H]^+$, 483 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): (ротамерне уширення) 11,39 (s, 1H), 8,32 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=8,8$, 7,0Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 6,97 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,35 (ушир. m, 1H), 4,55 (d, $J=5,8$ Гц, 2H).

Приклад 176

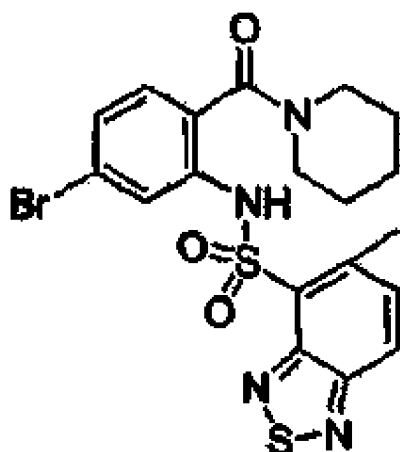


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-5-хлор-N-метил-бензамід.

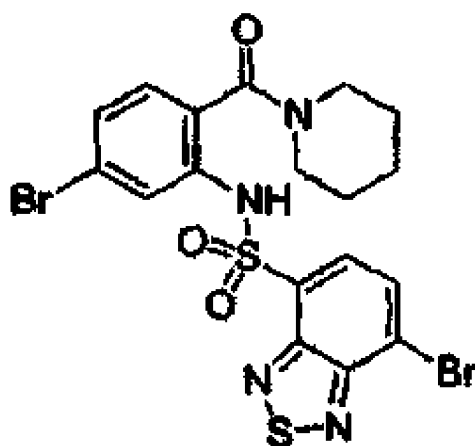
Цю сполуку одержували, як описано, використовуючи загальну методику прикладу 43 ВЕРХ (обернено-фазова): $R_T=9,75$ хв (одиничний пік). MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$, 495 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400МГц,

CDCl₃): (ротамерне уширення) 8,82 (ушир. s, 1H), 8,30-8,18 (ушир. m, 2H), 7,75-7,50 (ушир. m, 2H), 7,42-7,29 (ушир. m, 5H), 7,24 (ушир. m, 1H), 7,1-7,0 (ушир. m, 1H), 4,6-4,3 (ушир. s, 1,3H), 4,3-4,1 (ушир. s, 0,7H), 3,0-2,7 (ушир. s, 1,1H), 2,7-2,35 (ушир. s, 1,9H).

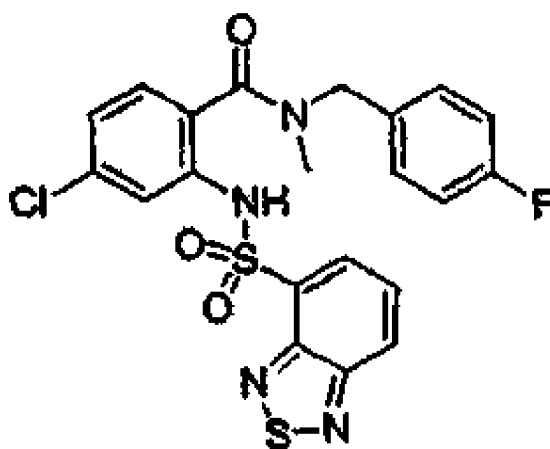
Сполуки прикладів 177 та 178 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 5.
Приклад 177



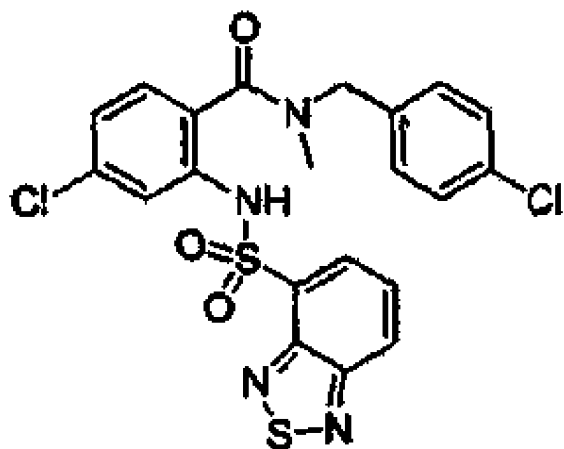
5-Метил-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.
MS (ESI): m/z 495 [M+H]⁺.
Приклад 178



7-Бром-бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти [5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід.
MS (ESI): m/z 559/561/563 [M+H]⁺, 581/583/585 [M+Na]⁺.
Сполуки прикладів 180-182 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 7.
Приклад 180



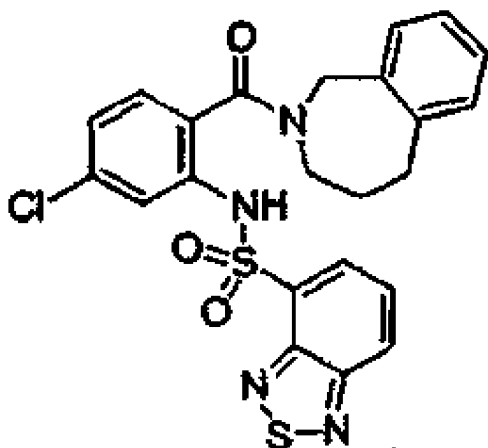
2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.
MS (ESI): нег. іон m/z 489/491 [M-H]⁻.
Приклад 181



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-хлор-бензил)-N-метил-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 505/507 $[M-H]^-$.

Приклад 182

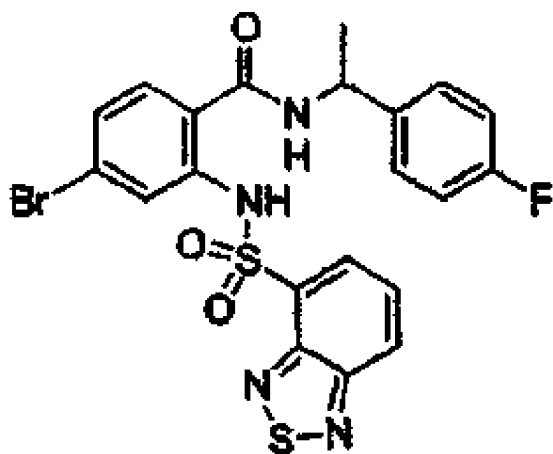


Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти
[5-хлор-2-(1,3,4,5-тетрагідро-бензо[с]азепін-2-карбоніл)-феніл]-амід.

MS (ESI): m/z 499/501 $[M+H]^+$, 521/523 $[M+Na]^+$.

Сполуки прикладів 183-185 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 8.

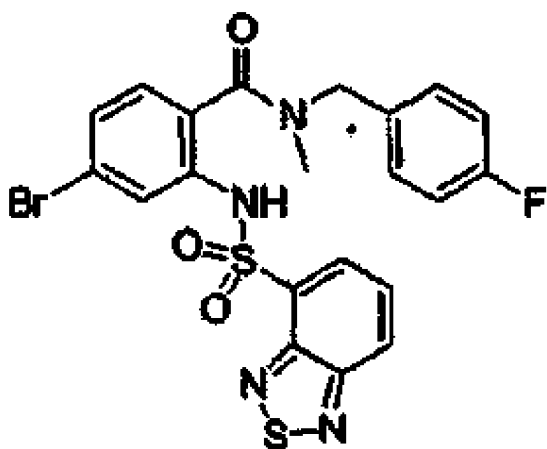
Приклад 183



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 533/535 $[M-H]^-$.

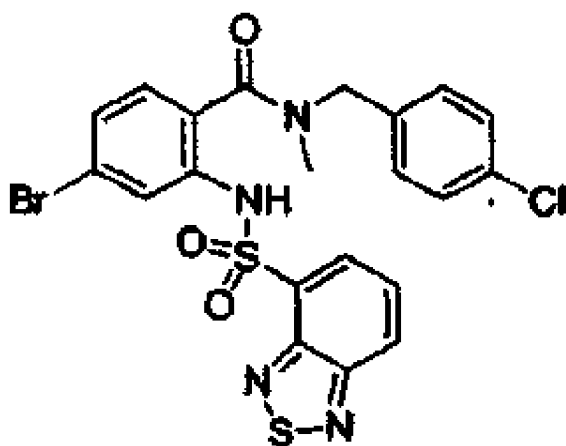
Приклад 184



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(4-фтор-бензил)-N-метил-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 533/535 $[M-H]^-$.

Приклад 185

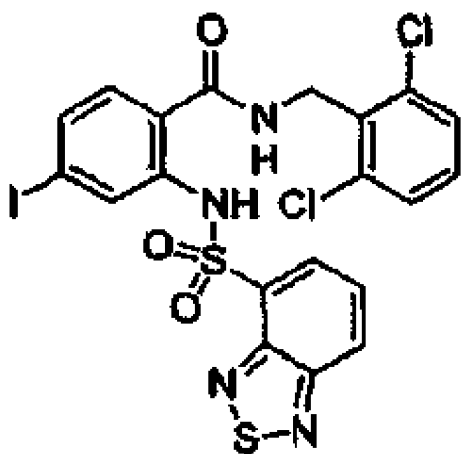


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(4-хлор-бензил)-N-метил-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 549/551/553 $[M-H]^-$.

Сполуки прикладів 186-189 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 9.

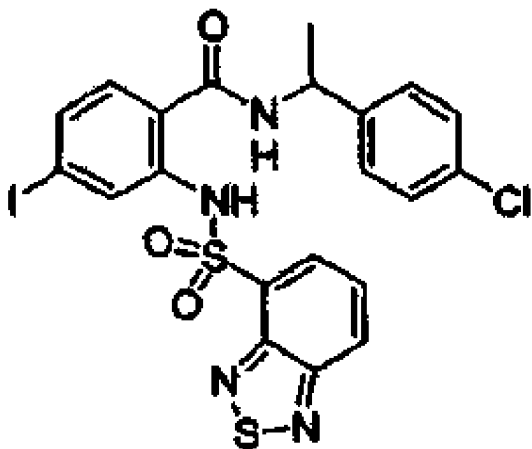
Приклад 186



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,6-дихлор-бензил)-4-йод-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 617/619 $[M-H]^-$.

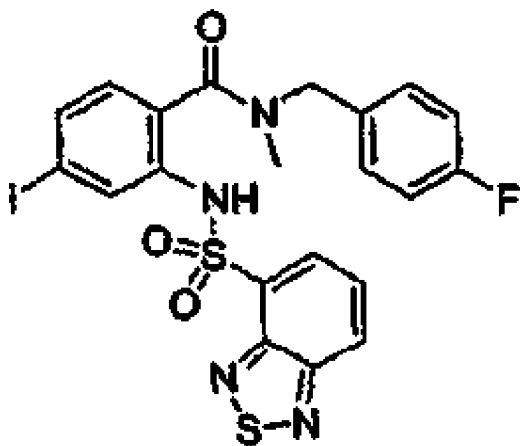
Приклад 187



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-хлор-феніл)-етил]-4-йод-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 597/599 $[M-H]^-$.

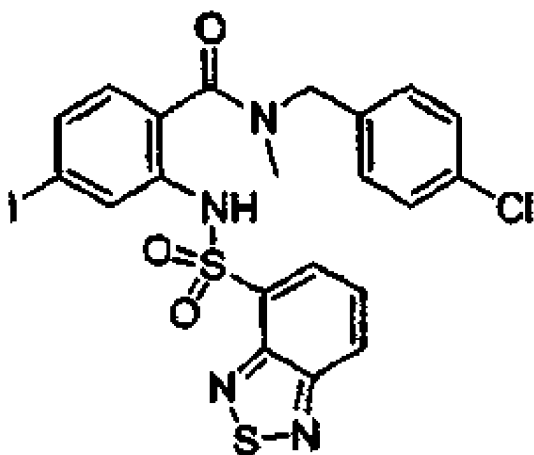
Приклад 188



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-фтор-бензил)-4-йод-N-метил-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 581 $[M-H]^-$.

Приклад 189

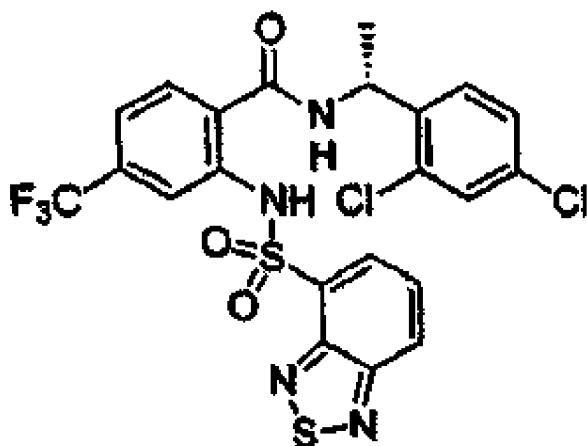


2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-хлор-бензил)-4-йод-N-метил-бензамід.

MS (ESI): нег. іон m/z 597/599 $[M-H]^-$.

Сполуки прикладів 190-195 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 39.

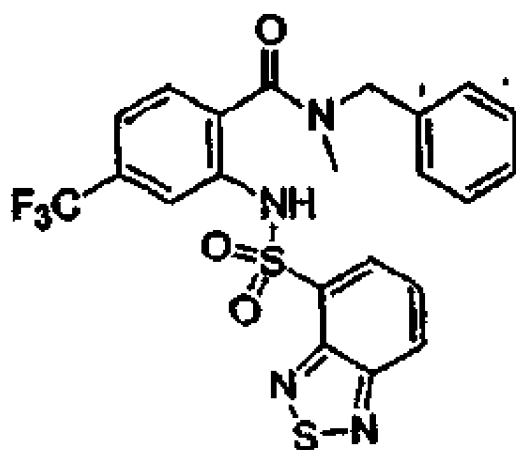
Приклад 190



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 575/577 [M+H]⁺, 597/599 [M+Na]⁺.

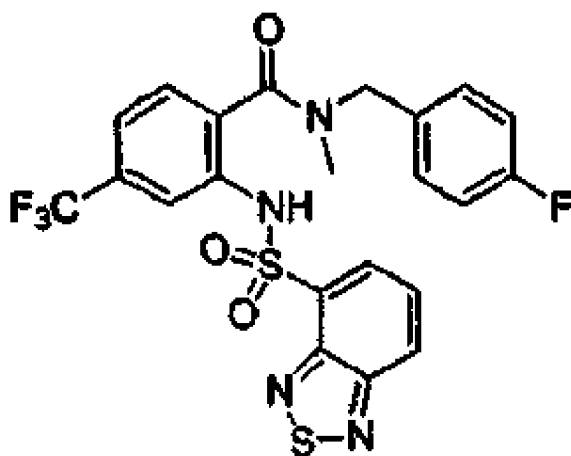
Приклад 191



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-N-метил-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 507 [M+H]⁺, 529 [M+Na]⁺.

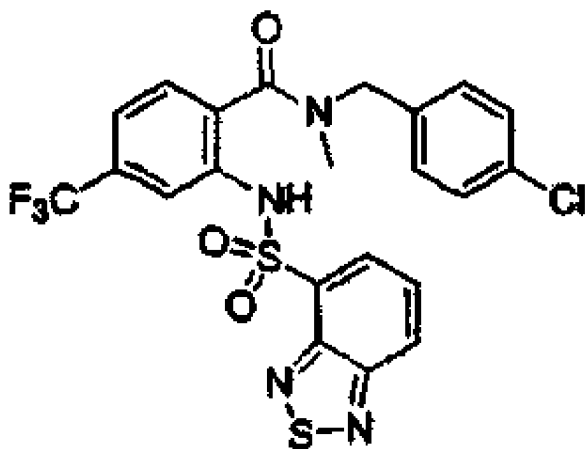
Приклад 192



2-(Бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-фтор-бензил)-N-метил-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 525 [M+H]⁺, 547 [M+Na]⁺.

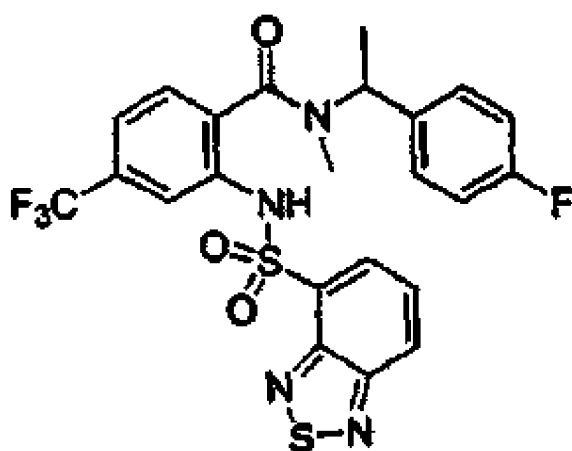
Приклад 193



2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-хлор-бензил)-N-метил-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 541 [M+H]⁺, 563 [M+Na]⁺.

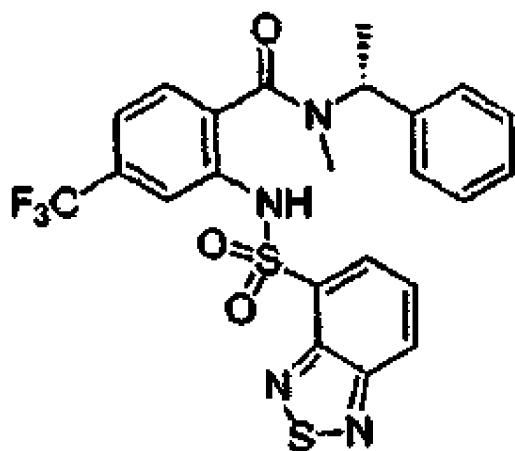
Приклад 194



2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 539 [M+H]⁺, 561 [M+Na]⁺.

Приклад 195

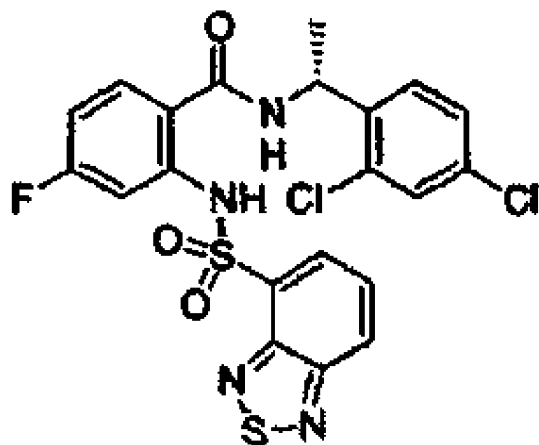


(R)-2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-метил-N-(1-феніл-етил)-4-трифторметил-бензамід.

MS (ESI): m/z 521 [M+H]⁺, 543 [M+Na]⁺.

Сполуки прикладів 196-198 одержували, використовуючи загальну методику прикладу 40.

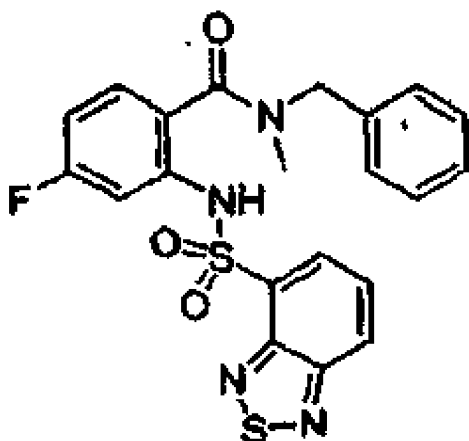
Приклад 196



(R)-2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлор-феніл)-етил]-4-фтор-бензамід.

MS (ESI): m/z 525/527 [M+H]⁺, 547/549 [M+Na]⁺.

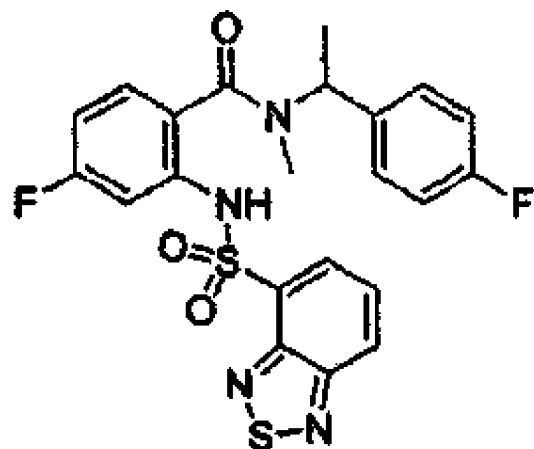
Приклад 197



2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-фтор-N-метил-бензамід.

MS (ESI): m/z 457 [M+H]⁺, 479 [M+Na]⁺.

Приклад 198



2-(Benzo[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фтор-N-[1-(4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-бензамід.

MS (ESI): m/z 489 [M+H]⁺, 511 [M+Na]⁺.

Способи аналізу

Аналіз зв'язування

Розробка аналізу

Протеїни "цинкових пальців" (ZFP) характерні для гена CCK2R були ідентифіковані Sangamo Biosciences. ZFP домен об'єднували з доменом активації вірусу простого герпесу VP16, та об'єднаний протеїн згодом клонували у pcDNA3 векторі експресії ссавця (Invitrogen, Сан Дієго, CA). Тет-індуковані клітинні лінії, що експресують кодуючу область від вектора ZFP, були створені, використовуючи T-REx-293™ клітинну лінію (Invitrogen). Через 2 тижні селекції в середовищі культивування, яке містить 400мг/мл Zeocin (Invitrogen) шістдесят стійких клонів, резистентних до ліків, ізолювали та аналізували для ZFP експресії, а також і CCK2R

індукції, при додаванні доксицикліну до середовища культивування. Клітинні лінії з найбільш прийнятним CCK2R ZFP конструктивним елементом використовували у всіх подальших аналізах та позначали як HEKZFP клітинну лінію.

5 **Культура клітин**

HEKZFP клітини вирощували в DMEM, доповненому L-глутаміном (2мМ), пеніциліном (50один./мл) та стрептоміцином (50мкг/мл) та 10% FBS (об/об). HEKZFP клітини обробляли 2мМ доксицикліном (Sigma-Aldrich, MO; US) протягом 2 днів, щоб ініціювати експресію селективних протеїнів "цинкових пальців" рецептора CCK2 та збирали клітини, використовуючи гумовий клітинний скальпель.

10 **Мембранний препарат**

Мембрани підготовляли з HEKZFP клітин після індукції. Заморожені клітинні гранули (-40°C) розморожували в 14мл буфера (10мМ HEPES, 130мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 5мМ MgCl₂, 1мМ EGTA та 15,4мг/100мл бацитрацину при pH 7,2), адаптували з [E. A. Harper et al. (Br. J. Pharmacol. (1996) 118(7): 1717-1726)]. Танучі гранули гомогенізували, використовуючи Polytron PT-10 (7X1с). Гомогенати центрифугували протягом 5хв при 1500об/хв (600Xg), та одержані гранули відкидали. Надосадову рідину повторно центрифугували для того, щоб зібрати гранули рецептора-мембрани (25хв 15000об/хв; 39,800 X g), які повторно суспендували в буфері А.

15 **Умови інкубації**

Всі аналізи проводили в 96-лункових планшетах (GF/B міліпористі фільтрувальні планшети), використовуючи буфер А. Для експериментів визначення оптимальної кількості клітин клітини в концентраціях в діапазоні від 12,5X10⁵ до 2,5X10⁶ клітини/лунка інкубували 20пМ [¹²⁵I]-ВН-ССК-8S (50мкл 60пМ розчину) в загальному об'ємі 150мкл. Загальне зв'язування [¹²⁵I]-ВН-ССК-8S визначали в присутності 15мкл буфера А. Неспецифічне зв'язування [¹²⁵I]-ВН-ССК-8S визначали в присутності 15мкл 10мМ YF476, селективного антагоніста рецептора CCK-2, який структурно незв'язаний з радіолігандом [¹²⁵I]-ВН-ССК-8S. Аналізований препарат інкубували протягом 1 години при 21±3°C та потім дослідження закінчували швидким фільтруванням препарату під зниженим тиском. Наповнені фільтри тричі промивали, використовуючи нерозведений PBS (100мкл), та потім додавали 100мкл сцинтиляційної рідини до фільтрувального планшета. Зв'язану радіоактивність визначали, використовуючи Topcount (Packard Bioscience, Meriden, CT) з часом підрахунку 1хв. З цих експериментів клітинну концентрацію 1 гранули в 15мл буферу вибирали для використання в інших аналізах. Щоб підтвердити кінетичного зв'язування [див. M. F. Morton, The Pharmacological Characterization of Cholecystokinin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract. PhD Thesis, University of London, 2000]. Афінітність нових сполук оцінювали за допомогою інкубування мембранних препаратів 15мкл конкуруючого ліганду (0,1pM-1mM) протягом 60хв при 21±3°C. Потім аналіз закінчували відповідно до процедури, наведеної вище.

25 **Аналіз даних**

Значення pK_i були визначені, використовуючи рівняння [Y.-C. Cheng та W. H. Prusoff (Biochem. Pharmacol., 1973, 22(23):3099-3108)]:

30
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[I]}{K_D}}$$

Щоб обійти проблеми, пов'язані з аналізом комп'ютеризованих даних сполук з низькою афінітністю, дані, отримані в даному вивченні, аналізували відповідно до способу, описаному Morton. В декількох словах, 100% та 0% специфічного зв'язування визначали незалежно, використовуючи повне зв'язування та зв'язування, отримане в присутності високої концентрації базового антагоністу, 2-NAP

45

Таблиця 1			
Приклад	pK _i	Приклад	pK _i
2	6,8	63	6,2
4	7,0	70	7,5
5	7,6	79	7,1
6	8,4	89	6,2
10	6,2	138	7,5
22	6,7	140	7,0
36	7,8		

50

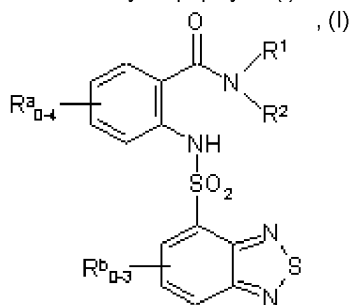
Таблиця 2			
Приклад	pK _i	Приклад	pK _i
48	6,4	117	6,4
58	6,9	118	6,9
59	6,2	155	7,6
105	8,0	167	7,6
111	7,8	195	8,1
112	8,3		

60 **Аналіз шлункових корпеальних м'язів морської свинки**

Скорочення м'язу, опосередкованого рецептором ССК2, визначали в аналізі ізольованих м'язових полос корпеальних м'язів морської свинки відповідно до способів, описаних [Roberts та інші. (S.P. Roberts, E.A. Harper, G.F. Watt, V.P. Gerskowitch, R.A. Hull, N.P. Shankley, and J.W. Black, Br. J. Pharmacol. 1996,118(7): 1779-1789)]. В декількох словах, смуги м'язів розрізали та суспендували в банях ізольованих тканин органів для запису скорочення ізотонічних м'язів. Бані, які містять розчин Кребса-Хенселейта, утримували при 24 °C та безперервно насичували газом з 95%O₂ та 5% CO₂. Рецептори ССК1, які, як відомо, присутні в цьому аналізі, блокували, використовуючи селективну концентрацію прийнятного антагоніста рецептора ССК1 (наприклад 2-NAP). Ефективність тестових сполук оцінювали за допомогою вимірювання їх дії на концентраційних кривих скорочення, отриманих, використовуючи добре-характеризовані замінники для гастрин гормону (пентагастрин). Сполука, зазначена у заголовку Прикладу 5, веде себе як конкурентний антагоніст в цьому аналізі зі значенням рКв 8,8.

Формула винаходу

1. Сполука формули (I):



в якій

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, C₂₋₇алкеніл, C₂₋₇алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкеніл, бензоконденсований C₄₋₇циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл,

b) нафтил-(CR^s₂)-, бензоілC₀₋₃алкіл-(CR^s₂)-, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f, феніл-(CR^s₂)-, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

c) Ar⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶ являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

d) Ar⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁵ являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, >NH або >NC₁₋₄алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

e) Ar⁶⁻⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁶ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=,

f) Ar⁶⁻⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁵ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, >NH або >NC₁₋₄алкілу, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=,

g) C₁₋₄алкілO- та HSC₁₋₄алкіл,

де R¹ та R² не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з a) до g) заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C₁₋₄алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та C₁₋₄алкілS-,

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C₁₋₄алкіл, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл та феніл; або, альтернативно,

R¹ та R² можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, необов'язково моно- або дизаміщений R^p,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C₁₋₄алкіл, гідроксiC₁₋₄алкіл, феніл, моно-, ди- або тригалоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих

члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2 або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^p;

v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

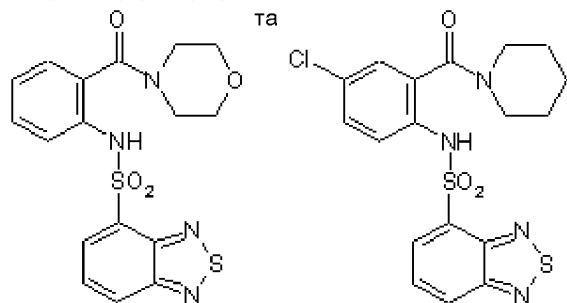
R^a незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, -OH, -OC₁₋₆алкіл, -OC₃₋₆циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -SH, -SC₁₋₆алкіл, -SC₃₋₆циклоалкіл, -Sфеніл, -Sбензил, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z незалежно вибрані з H, C₁₋₄алкілу або C₁₋₆циклоалкілC₁₋₄алкілу), -(C-O)C₁₋₄алкіл, -SCF₃, галоген, -CF₃, -OCF₃ та -COOC₁₋₄алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R³ можуть бути взяті разом з вуглецькими приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₄алкіл та галоген;

та її енантіомери, діастереомери, гідрати, сольвати та фармацевтично прийнятні солі, ефіри та аміді, за умови, що сполука формули I не може включати сполуки, в яких:

A) один з R¹ та R² являє собою феніл, заміщений 1, 2 або 3 галогенами, або

B) сполуку формули:



2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ та R² незалежно вибрані з групи, яка містить:

a) H, C₁₋₇алкіл, етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, індан-1-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-1-іл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-5-іл, циклобутилC₁₋₄алкіл, циклопентилC₁₋₄алкіл, циклогексилC₁₋₄алкіл, циклогептилC₁₋₄алкіл,

b) феніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-1,2,3 або 4-іл, необов'язково 5-, 6-, 7-, 8- або 9-оксозаміщений, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-1,2,3 або 4-іл, необов'язково 5-, 6-, 7- або 8-оксозаміщений, бензил, 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензоциклогептен-1,2,3 або 4-ілметил, необов'язково 5-, 6-, 7-, 8- або 9-оксозаміщений, 5,6,7,8-тетрагідронафтален-1,2,3 або 4-ілметил, необов'язково 5-, 6-, 7- або 8-оксозаміщений, 1-фенілет-1-ил, бензгідріл, нафтилметил, бензоїлметил, 1-бензоїлет-1-ил,

c) піридилметил, піразинілметил, піримідинілметил, піридазинілметил, хінолін-2,3 або 4-ілметил, ізохінолін-1,3 або 4-ілметил, хіназолін-2 або 4-ілметил, хіноксалін-2 або 3-ілметил,

d) фуранілметил, тіофенілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)піролілметил, оксазолілметил, тiazолілметил, піразолілметил, імідазолілметил ізоксазолілметил, ізотіазолілметил, бензофуран-2 або 3-ілметил, бензотіофен-2 або 3-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-індол-2 або 3-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-бензімідазол-2-ілметил, бензооксазол-2-ілметил, бензотіазол-2-ілметил,

e) хінолін-5,6,7 або 8-ілметил, ізохінолін-5,6,7 або 8-ілметил, хіназолін-5,6,7 або 8-ілметил, хіноксалін-5,6,7 або 8-ілметил,

f) бензофуран-4,5,6 або 7-ілметил, бензотіофен-4,5,6 або 7-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-індол-4,5,6 або 7-ілметил, 1-(H або C₁₋₄алкіл)-1H-бензімідазол-4,5,6 або 7-ілметил, бензооксазол-4,5,6 або 7-ілметил, бензотіазол-4,5,6 або 7-ілметил,

g) C₁₋₄алкілO- та HSC₁₋₄алкіл,

де кожний з а) до g) заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q.

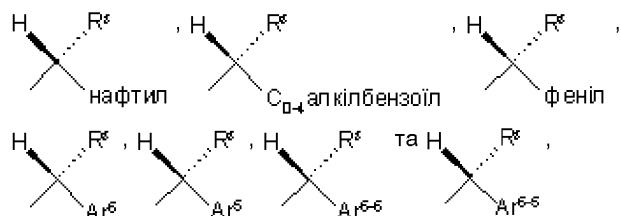
3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 та R^2 незалежно вибрані з групи, яка містить водень, метил, етил, бутил, гексил, феніл, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклопентен-2-іл, необов'язково 5-, 6-, 7-, 8- або 9-оксозаміщений, бензил, 1-фенілет-1-ил, фуранілметил, бензоїлетил, 1-бензоїлет-1-ил, метилО-, циклогексил, циклогексилметил, піридилметил, нафтилметил, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл, бензгідріл, де кожний член заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q .

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 та R^2 незалежно вибрані з групи, яка містить водень, метил, етил, бутил, феніл, бензил, 2-бромбензил, 2-хлорбензил, 4-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 3,4-дихлорбензил, 2,6-дихлорбензил, 2,4,6-трихлорбензил, 2-фторбензил, 4-фторбензил, 2,4-дифторбензил, 2,6-дифторбензил, 2,4,6-трифторбензил, 2-хлор-4-фторбензил, 2-фтор-4-бромбензил, 2-фтор-4-хлорбензил, 2-метилбензил, 2-метилсульфанілбензил, 2-трифторметилбензил, 1-фенілет-1-ил, 1-фенілпроп-1-іл, 1-(4-бромфеніл)ет-1-ил, 1-(4-фторфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дибромфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дихлорфеніл)ет-1-ил, 1-(3,4-дихлорфеніл)ет-1-ил, 1-(2,4-дифторфеніл)ет-1-ил, 1-(4-метилфеніл)ет-1-ил, 1-метил-1-фенілет-1-ил, 1-феніл-2-диметиламіноет-1-ил, 1-бензоїлет-1-ил, циклогексил, 1-циклогексилет-1-ил, фуран-2-ілметил, нафт-1-ілметил, метокси, метилтіоетил, 6-метил-6-гідроксигепт-2-ил, 1,2,3,4-тетрагідронафтален-1-іл, 1-феніл-2-гідрокіет-1-ил, бензгідріл, 4-гідроксиметилпіперидин-1-іл та 9-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклопентен-2-іл.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що один з R^1 та R^2 являє собою Н або C_{1-4} алкіл, а інший не являє собою Н або C_{1-4} алкіл.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що один з R^1 та R^2 являє собою Н, метил або етил.

7. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що принаймні один з R^1 та R^2 незалежно вибраний з групи, яка містить



де R^3 не являє собою водень, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний член заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q .

8. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^f вибраний з групи, яка містить $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ та $-(C=O)CH_2CH_2CH_2-$.

9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^s вибраний з групи, яка містить водень, метил, етил, пропіл, трифторметил, амінометил, метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил, метоксиметил, тіометил, метилтіометил та феніл.

10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^s вибраний з групи, яка містить Н, метил, етил, гідроксиметил та диметиламінометил.

11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^q вибраний з групи, яка містить метил, етил, пропіл, трет-бутил, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, амінометил, метиламінометил, диметиламінометил, гідроксиметил, метоксиметил, тіометил, метилтіометил, метокси, етокси, метилмеркапто та етилмеркапто.

12. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^q вибраний з групи, яка містить метил, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод та трифторметил.

13. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^1 та R^2 взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить:

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-іл,

ii) 2-піролін-1-іл, 3-піролін-1-іл, піролідин-1-іл, 2-імідазолін-1-іл, 3-(Н або R^p)імідазолідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 3-(Н або R^p)піперазин-1-іл, азепан-1-іл, тіазолідин-3-іл, оксазолідин-3-іл, 2,5-дигідропірол-1-іл, азетидин-1-іл, де кожний член ii) в кожному кільці містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом,

iii) 3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл, 2,3-дигідроіндол-1-іл, 1,3-дигідроізоіндол-2-іл, 1-оксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл, тетрагідробензо[b, c або d]азепін-1-іл, де кожний член iii) в кожному кільці містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом,

iv) декагідрохінолін-1-іл, октагідроізохінолін-2-іл, октагідро-[1 або 2]піридин-1 або 2-іл, октагідроіндол-1-іл, октагідроізоіндол-2-іл, гексагідроциклопента[b]пірол-1-іл, гексагідроциклопента[c]пірол-2-іл, (5-, 6-, 7- або 8-Н або R^p)-декагідро-[1,5 або 1,6 або 1,7 або 1,8]нафтиридин-1-іл, (5-, 6-, 7- або 8-Н або R^p)-декагідро-[2,5 або 2,6, або 2,7, або 2,8]нафтиридин-2-іл, 1-Н або R^p -октагідропіроло[2,3-с]-піридин-6-іл, 2-Н або R^p -октагідропіроло[3,4-с]-піридин-5-іл, 1-Н або R^p -октагідропіроло[3,2-с]-піридин-5-іл, 1-Н або R^p -октагідропіроло[2,3-б]-піридин-7-іл, 6-Н або R^p -октагідропіроло[3,4-б]-піридин-1-іл, 1-Н або R^p -октагідропіроло[3,2-б]-піридин-4-іл, 5-Н або R^p -октагідропіроло[3,4-с]-піридин-2-іл, 6-Н або R^p -октагідропіроло[2,3-с]-піридин-1-іл, 1-Н або

R^P-октагідропіроло[3,4-с]піридин-6-іл, 7-Н або R^P-октагідропіроло[2,3-в]піридин-1-іл, октагідро-1,5-метанопіридо[1,2-а]діазоцин-3-іл, де кожний член iv) в кожному кільці містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, кожне кільце приєднання містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та кожне вторинне кільце містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки,

v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл, де кожний член i), ii), iii), iv) або v), крім того, заміщений 0, 1 або 2 R^P.

14. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ та R² взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-іл, 2-піролін-1-іл, 3-піролін-1-іл, піролідін-1-іл, 2-імідазолін-1-іл, імідазолідін-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, піперазин-1-іл, азебан-1-іл, тіазолідін-3-іл, оксазолідін-3-іл, 2,5-дигідропірол-1-іл, 6-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл, азетидин-1-іл, октагідрохінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-1-іл, 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл, де кожний член, крім того, заміщений 0, 1 або 2 R^P.

15. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ та R² взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, вибрані з групи, яка містить 1-метил-10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-іл, азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, 2-гідроксиметилпіролідін-1-іл, 2,4-диметил-3-етилпіролідін-1-іл, піперидин-1-іл, 2-метилпіперидин-1-іл, 4-гідроксиметилпіперидин-1-іл, 4-фенілпіперидин-1-іл, азебан-1-іл, 4-(2-гідроксифеніл)піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, октагідроізохінолін-2-іл, декагідрохінолін-1-іл, тіазолідін-3-іл, 2,5-диметил-2,5-дигідропірол-1-іл, 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-іл та 3,4-дигідро-2Н-хінолін-2-іл.

16. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^P вибраний з групи, яка містить гідрокси, метил, етил, пропіл, гідроксиметил, гідроксietил, феніл, п-галофеніл, м-галофеніл, о-галофеніл та п-гідроксифеніл.

17. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^P вибраний з групи, яка містить гідрокси, метил, етил, гідроксиметил, гідроксietил, феніл, монофторзаміщений феніл та моноклорзаміщений феніл.

18. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R³ вибраний з групи, яка містить метил, етил, пропіл, етеніл, пропеніл, циклопропіл, циклобутил, феніл, фураніл, тієніл, пірол-1-іл, бензил, гідрокси, метокси, етокси, пропокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, фенокси, бензокси, -SH, -Sметил, -Setил, -S-трет-бутил, -Sциклопропіл, -Sфеніл, -Sбензил, -NO₂, -CN, аміно, диметиламіно, (циклогексилметил)аміно, ацетил, -SCF₃, I, F, Cl, Br, -CF₃, -OCF₃ та карбоксиметил.

19. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що присутній один R^a.

20. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що присутній один R^a, який знаходиться в пара-положенні кільця відносно амідного замісника.

21. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що два сусідні R^a, взяті разом з вуглецькими приєднаннями, утворюють конденсоване кільце.

22. Сполука за п. 21, яка відрізняється тим, що конденсоване кільце являє собою бензо.

23. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^a вибраний з групи, яка містить нітро, F, Cl, Br, конденсований бензо, I, CF₃, метокси, етокси, пропокси, і-пропокси, етеніл, циклопентокси, 2-пропеніл, феніл, фураніл, тієніл, аміно, пірол-1-іл, диметиламіно, (циклогексилметил)аміно, -Sметил, -Setил, -3-трет-бутил, -Sбензил, -SCF₃, і-пропіл та метил.

24. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^b відсутній або вибраний з групи, яка містить метил, етил, I, F, Cl та Br.

25. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R^b відсутній.

26. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що згадані фармацевтично прийнятні солі вибрані з групи, яка містить гідробромід, гідрохлорид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, трифторацетат, оксалат, валерат, олеат, пальмітат, стеарат, лаурат, борат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактіобіонат та лаурилсульфонат.

27. Сполука, вибрана з групи, яка містить:

Прикл.	Сполука	
1	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
2	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-нітро-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
3	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[4-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
4	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[3-(піперидин-1-карбоніл)-нафтален-2-іл]-амід;
5	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
6	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-йод-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
10	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-метокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
11	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-етокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
12	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пропоксифеніл]-амід;
13	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-ізопропокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
14	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-циклопентилокси-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
15	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-вінілфеніл]-амід;
16	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-аліл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
17	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової кислоти	[5-етил-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;

5	18	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пропілфеніл]-амід;
	19	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[4-(піперидин-1-карбоніл)-біфеніл-3-іл]-амід;
	20	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-фуран-2-іл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	21	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-фуран-3-іл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	22	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-тіофен-2-ілфеніл]-амід;
	23	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-тіофен-3-ілфеніл]-амід;
	24	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-аміно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
10	25	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл)-5-пірол-1-ілфеніл]-амід;
	26	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-диметиламіно-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	27	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-(циклогексилметиламіно)-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	28	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-метилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	29	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-етилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
15	30	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-ізобутилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	31	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-бензилсульфаніл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	32	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(піперидин-1-карбоніл) -5-трифторметил-феніл]-амід;
	33	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-фтор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	34	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[3-хлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
20	35	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[4,5-дибром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	36	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[4,5-дихлор-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	37	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-ізопропіл-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	44	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-метил-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
25	54	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(1-метил-10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0 ^{2,6}] декан-4-карбоніл)-феніл]-амід;
	60	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(піролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	62	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(4-гідроксиметилпіперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	63	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-[4-(2-гідроксифеніл)-піперазин-1-карбоніл]-феніл]-амід;
	64	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(2-гідроксиметилпіролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	66	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(2,5-диметил-2,5-дигідропірол-1-карбоніл)-феніл]-амід;
30	68	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(азепан-1-карбоніл)-5-хлор-феніл]-амід;
	70	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(2-метилпіперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	71	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(октагідроізохінолін-2-карбоніл)-феніл]-амід;
	72	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(3-етил-2,4-диметилпіролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	73	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(4-фенілпіперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
35	75	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(октагідрохінолін-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	78	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[2-(азетидин-1-карбоніл)-5-хлорфеніл]-амід;
	79	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(тіазолідин-3-карбоніл)-феніл]-амід;
	80	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(1,2,3,4-тетрагідронафтаден-2-карбоніл)-феніл]-амід;
40	89	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2Н,4Н-1,5-метанопіридо[1,2-а][1,5]діазоцин-3-карбоніл)-феніл]-амід;
	90	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(2,5-диметилпіролідін-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	91	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід;
	137	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-бром-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід;
	138	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-йод-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід;
45	139	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-метил-2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-амід;
	140	7-метилбензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	177	5-метилбензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід;
	178	7-бромбензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-бром-2-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-амід та
50	182	бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфонової	кислоти	[5-хлор-2-(1,3,4,5-тетрагідробензо[с]азепін-2-карбоніл)-феніл]-амід.

28. Сполука, вибрана з групи, яка містить:

Прикл.	Сполука
7	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-метилбензамід;
8	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-бром-N-метилбензамід;
9	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-йод-N-метилбензамід;
38	3-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-нафталін-2-карбонової кислоти (4-фторбензил)-метиламід;
39	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-трифторметилбензамід;
40	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-фторбензамід;
41	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-бензамід;
42	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-метилбензамід;
43	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-бензамід;
45	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-хлорбензил)-бензамід;
46	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-хлор-N-(5-гідрокси-1,5-диметилгексил)бензамід;
47	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-метилсульфанілбензил)бензамід;
48	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2-диметиламіно-1-фенілетил)-N-метилбензамід сіль TFA;

[illegible]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

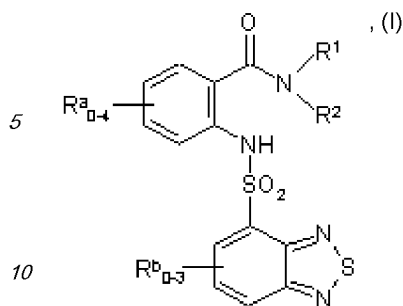
55

60

133	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифторбензил)-4-метилбензамід;
134	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-бензамід;
135	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-N-метилбензамід;
136	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4,N-диметилбензамід;
141	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,6-дифторбензил)-бензамід;
142	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,6-дихлорбензил)-бензамід;
143	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4,6-трифторбензил)-бензамід;
144	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(2,4,6-трихлорбензил)-бензамід;
145	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(1-метил-1-фенілетил)-бензамід;
146	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-бензамід;
147	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-бензамід;
148	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,6-дифторбензил)-бензамід;
149	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,6-дихлорбензил)-бензамід;
150	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4,6-трифторбензил)-бензамід;
151	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2,4,6-трихлорбензил)-бензамід;
152	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(2-хлор-4-фторбензил)-бензамід;
153	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(1-метил-1-фенілетил)-бензамід;
154	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-бензамід;
155	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-бензамід;
156	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-(2,4,6-трифторбензил)-бензамід;
157	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-йод-N-(2,4,6-трихлорбензил)-бензамід;
158	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-4-йодбензамід;
159	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-йодбензамід;
160	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-йодбензамід;
161	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,6-дихлорбензил)-бензамід;
162	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4,6-трифторбензил)-бензамід;
163	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-бензамід;
164	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метил-N-(2,4,6-трифторбензил)-бензамід;
165	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-метил-N-(2,4,6-трихлорбензил)-бензамід;
166	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-4-метилбензамід;
167	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-4-метилбензамід;
168	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-(2-хлор-4-фторбензил)-бензамід;
169	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-5-хлор-N-[1-(2,4-дифторфеніл)-етил]-бензамід;
170	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4,N-диметил-N-(1-фенілетил)-бензамід;
171	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифторбензил)-N-метилбензамід;
172	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифторбензил)-4,N-диметилбензамід;
173	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фторфеніл)-етил]-N-метилбензамід;
174	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фторфеніл)-етил]-4,N-диметилбензамід;
175	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,4-дифторбензил)-бензамід;
176	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-5-хлор-N-метилбензамід;
180	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) 4-хлор-N-(4-фторбензил)-N-метилбензамід;
181	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-хлор-N-(4-хлорбензил)-N-метилбензамід;
183	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-[1-(4-фторфеніл)-етил]-бензамід;
184	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно) 4-бром-N-(4-фторбензил)-N-метилбензамід;
185	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-бром-N-(4-хлорбензил)-N-метилбензамід;
186	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(2,6-дихлорбензил)-4-йодбензамід;
187	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-хлорфеніл)-етил]-4-йодбензамід;
188	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-фторбензил)-4-йод-N-метилбензамід;
189	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-хлорбензил)-4-йод-N-метилбензамід;
190	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-трифторметилбензамід;
191	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-N-метил-4-трифторметилбензамід;
192	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-фторбензил)-N-метил-4-трифторметилбензамід;
193	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-(4-хлорбензил)-N-метил-4-трифторметилбензамід;
194	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(4-фторфеніл)-етил]-N-метил-4-трифторметилбензамід;
195	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-метил-N-(1-фенілетил)-4-трифторметилбензамід;
196	(R)-2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-[1-(2,4-дихлорфеніл)-етил]-4-фторбензамід;
197	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-N-бензил-4-фтор-N-метилбензамід та
198	2-(бензо[1,2,5]тіадіазол-4-сульфоніламіно)-4-фтор-N-[1-(4-фторфеніл)-етил]-N-метилбензамід.

29. Фармацевтична композиція, яка містить прийнятну кількість інертного фармацевтично прийнятного розріджувача та фармацевтично ефективну кількість сполуки формули (I):

65



в якій

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, C₂₋₇алкеніл, C₂₋₇алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкеніл, бензоконденсований C₄₋₇циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл,

b) нафтил-(CR^s₂)-, бензоілC₀₋₃алкіл-(CR^s₂)-, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f, феніл-(CR^s₂)-, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

c) Ar⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶ являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

d) Ar⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁵ являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, >NH або >NC₁₋₄алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

e) Ar⁶⁻⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁶ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=,

f) Ar⁶⁻⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁵ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, >NH або >NC₁₋₄алкілу, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=,

g) C₁₋₄алкілO- та HSC₁₋₄алкіл,

де R¹ та R² не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з а) до g) заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C₁₋₄алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та C₁₋₄алкілS-,

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C₁₋₄алкіл, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл та феніл; або, альтернативно,

R¹ та R² можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, необов'язково моно- або дизаміщений R^p,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C₁₋₄алкіл, гідроксіC₁₋₄алкіл, феніл, моно-, ди- або тригалоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2 або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке

містить 0, 1 або 2 замісники R^p;

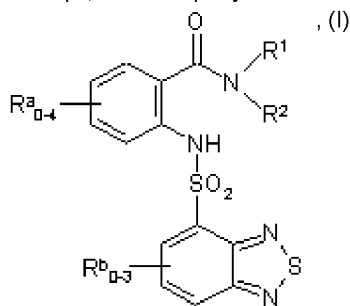
v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

R^a незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, -ОН, -OC₁₋₆алкіл, -OC₃₋₆циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -SH, -SC₁₋₆алкіл, -SC₃₋₆циклоалкіл, -Sфеніл, -Sбензил, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z незалежно вибрані з H, C₁₋₄алкілу або C₁₋₆циклоалкілC₁₋₄алкілу), -(C-O)C₁₋₄алкіл, -SCF₃, галоген, -CF₃, -OCF₃ та -COOC₁₋₄алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R³ можуть бути взяті разом з вуглецьями приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₄алкіл та галоген;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

30. Спосіб лікування або попередження хворобливих станів, опосередкованих ССК2, який включає введення ссавцю, який потребує такого лікування або попередження, ефективної дози сполуки формули (I):



в якій

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, C₂₋₇алкеніл, C₂₋₇алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкеніл, бензоконденсований C₄₋₇циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл,

b) нафтил-(CR^s)-, бензоілC₀₋₃алкіл-(CR^s)-, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f, феніл-(CR^s)-, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

c) Ar⁶-(CR^s)-, де Ar⁶ являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

d) Ar⁵-(CR^s)-, де Ar⁵ являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, >NH або >NC₁₋₄алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

e) Ar⁶⁻⁶-(CR^s)-, де Ar⁶⁻⁶ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=,

f) Ar⁶⁻⁵-(CR^s)-, де Ar⁶⁻⁵ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, >NH або >NC₁₋₄алкілу, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=,

g) C₁₋₄алкілO- та HSC₁₋₄алкіл,

де R¹ та R² не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з а) до g) заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C₁₋₄алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та C₁₋₄алкілS-,

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C₁₋₄алкіл, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл та феніл; або, альтернативно,

R¹ та R² можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-іл, необов'язково моно- або дизаміщений R^p,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C₁₋₄алкіл, гідроксіC₁₋₄алкіл, феніл, моно-, ди- або тригалоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2 або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^P,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^P, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^P;

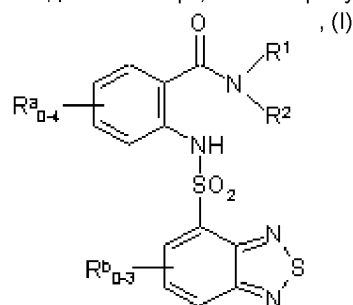
v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метанопіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^P,

R^a незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, -OH, -OC₁₋₆алкіл, -OC₃₋₆циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -SH, -SC₁₋₆алкіл, -SC₃₋₆циклоалкіл, -Sфеніл, -Sбензил, -CN, -NO₂, -N(R^Y)R^Z (де R^Y та R^Z незалежно вибрані з H, C₁₋₄алкілу або C₁₋₆циклоалкілC₁₋₄алкілу), -(C-O)C₁₋₄алкіл, -SCF₃, галоген, -CF₃, -OCF₃ та -COOC₁₋₄алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R³ можуть бути взяті разом з вуглецьями приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₄алкіл та галоген;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

31. Спосіб лікування або попередження панкреатичної аденокарциноми, болю, порушень режиму харчування, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, гастродуоденальних виразок, рефлюксного езофагіту, тривоги, раку товстої кишки, виразкових хвороб, пухлин підшлункової залози, пухлин шлунку, стравоходу Баррета, антральної G клітинної гіперплазії, перніціозної анемії та синдрому Золінгер-Елісона, який включає введення ссавцю, який потребує такого лікування або попередження, ефективної дози сполуки формули (I):



в якій

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, C₂₋₇алкеніл, C₂₋₇алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкеніл, бензоконденсований C₄₋₇циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл,

b) нафтил-(CR^s₂)-, бензоілC₀₋₃алкіл-(CR^s₂)-, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f, феніл-(CR^s₂)-, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

c) Ar⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶ являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

d) Ar⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁵ являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, >NH або >NC₁₋₄алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=, та необов'язково бензоконденсований або піридоконденсований,

e) Ar⁶⁻⁶-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁶ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою -N=,

f) Ar⁶⁻⁵-(CR^s₂)-, де Ar⁶⁻⁵ являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, >NH або >NC₁₋₄алкілу, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою -N=,

g) C₁₋₄алкілO- та HSC₁₋₄алкіл,

де R¹ та R² не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з а) до g) заміщений 0, 1,

2 або 3 R^q,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C₁₋₄алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкокси та C₁₋₄алкілS-,

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C₁₋₄алкіл, трифторметил, аміноC₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, ді-C₁₋₄алкіламіноC₁₋₄алкіл, HO-C₁₋₄алкіл, HS-C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілS-C₁₋₄алкіл та феніл; або, альтернативно,

R¹ та R² можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, необов'язково моно- або дизаміщений R^p,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C₁₋₄алкіл, гідроксіC₁₋₄алкіл, феніл, моно-, ди- або тригалоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2 або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, -N=, >NH або >NR^p, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^p;

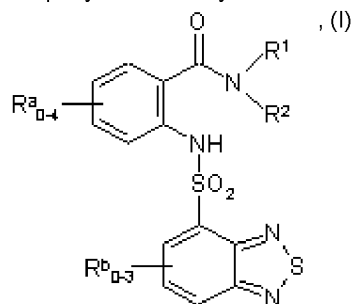
v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метанопіридо[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^p,

R^a незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, -OH, -OC₁₋₆алкіл, -OC₃₋₆циклоалкіл, -Офеніл, -Обензил, -SH, -SC₁₋₆алкіл, -SC₃₋₆циклоалкіл, -Sфеніл, -Sбензил, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (де R^y та R^z незалежно вибрані з H, C₁₋₄алкілу або C₁₋₆циклоалкілC₁₋₄алкілу), -(C-O)C₁₋₄алкіл, -SCF₃, галоген, -CF₃, -OCF₃ та -COOC₁₋₄алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R³ можуть бути взяті разом з вуглецьями приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить -C₁₋₄алкіл та галоген;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

32. Спосіб лікування або попередження панкреатичної аденокарциноми, болю, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, гастродуоденальних виразок, рефлюксного езофагіту, тривоги, раку товстої кишки, виразкових хвороб, пухлин підшлункової залози та пухлин шлунку, який включає введення ссавцю, який потребує такого лікування або попередження, ефективної дози сполуки формули (I):



в якій

R¹ та R² кожний незалежно вибраний з групи, яка містить

a) H, C₁₋₇алкіл, C₂₋₇алкеніл, C₂₋₇алкініл, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкеніл, бензоконденсований C₄₋₇циклоалкіл, де точкою приєднання є атом вуглецю, сусідній з кільцевим з'єднанням, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₇алкіл,

b) нафтил-(CR^s₂)-, бензоілC₀₋₃алкіл-(CR^s₂)-, феніл, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f, феніл-(CR^s₂)-, в згаданому фенілі необов'язково два сусідні атоми вуглецю з'єднані з R^f,

R^f являє собою лінійний 3-5-членний вуглеводневий компонент, який містить 0 або 1 ненасичений зв'язок та

містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які являють собою карбоніл,

с) $Ar^6-(CR^s_2)$ -, де Ar^6 являє собою 6-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання та який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою $-N=$, та необов'язково бензоконденсований або

пiридоконденсований,
d) $Ar^5-(CR^s_2)$ -, де Ar^5 являє собою 5-членний гетероарил, який містить вуглець як точку приєднання, та який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, яка містить O, S, $>NH$ або $>NC_{1-4}$ алкіл, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою $-N=$, та необов'язково бензоконденсований або

пiридоконденсований,
e) $Ar^{6-6}-(CR^s_2)$ -, де Ar^{6-6} являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 6-членним гетероарилом, який містить 1 або 2 гетероатомних члени, які являють собою $-N=$,

f) $Ar^{6-5}-(CR^s_2)$ -, де Ar^{6-5} являє собою феніл, який містить точку приєднання та конденсований з 5-членним гетероарилом, який містить 1 гетероатомний член, вибраний з групи, що складається з O, S, $>NH$ або $>NC_{1-4}$ алкілу, та який містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, який являє собою $-N=$,

g) C_{1-4} алкілO- та HSC_{1-4} алкіл,

де R^1 та R^2 не є одночасно H та, за винятком положень, де R^s вказаний, кожний з а) до g) заміщений 0, 1, 2 або 3 R^q ,

R^q незалежно вибраний з групи, яка містить C_{1-4} алкіл, гідрокси, фтор, хлор, бром, йод, трифторметил, аміно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, ді- C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, $HO-C_{1-4}$ алкіл, C_{1-4} алкілO- C_{1-4} алкіл, $HS-C_{1-4}$ алкіл, C_{1-4} алкілS- C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкокси та C_{1-4} алкілS-,

R^s незалежно вибраний з групи, яка містить водень, C_{1-4} алкіл, трифторметил, аміно C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, ді- C_{1-4} алкіламіно C_{1-4} алкіл, $HO-C_{1-4}$ алкіл, $HS-C_{1-4}$ алкіл, C_{1-4} алкілS- C_{1-4} алкіл та феніл; або, альтернативно,

R^1 та R^2 можуть бути взяті разом з азотом, до якого вони приєднані, та вибрані з групи, яка містить

i) 10-окса-4-аза-трицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ил, необов'язково моно- або дизаміщений R^p ,

R^p незалежно вибраний з групи, яка містить гідрокси, C_{1-4} алкіл, гідроксі C_{1-4} алкіл, феніл, моно-, ди- або тригалоген заміщений феніл та гідроксифеніл,

ii) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, $-N=$, $>NH$ або $>NR^p$, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, та містить 0, 1 або 2 замісники R^p ,

iii) бензоконденсоване 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, $-N=$, $>NH$ або $>NR^p$, яке містить 0 або 1 додатковий ненасичений зв'язок та яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, містить 0, 1, 2 або 3 галогенових замісники тільки на бензольному кільці та містить 0, 1 або 2 замісники R^p ,

iv) 4-7-членне гетероциклічне кільце, згадане гетероциклічне кільце містить 0 або 1 додатковий гетероатомний член, відокремлений від азоту приєднання принаймні одним вуглецевим членом та вибраний з O, S, $-N=$, $>NH$ або $>NR^p$, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке необов'язково містить один вуглецевий член, який утворює місток, гетероциклічне кільце конденсоване в двох сусідніх атомах вуглецю, які утворюють насичений зв'язок, або в сусідніх атомах вуглецю та азоту, які утворюють насичений зв'язок, з 4-7-членним вуглеводневим кільцем, яке містить 0 або 1 можливо додатковий гетероатомний член, не в кільцевому сполученні, вибраний з O, S, $-N=$, $>NH$ або $>NR^p$, яке містить 0, 1 або 2 ненасичених зв'язки, яке містить 0, 1 або 2 вуглецевих члени, які є карбонілом, та яке містить 0, 1 або 2 замісники R^p ;

v) 8-оксо-1,5,6,8-тетрагідро-2H,4H-1,5-метанопіrido[1,2-a][1,5]діазоцин-3-іл, який необов'язково містить 0, 1 або 2 замісники R^p ,

R^a незалежно вибраний з групи, яка містить $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, феніл, фураніл, тієніл, бензил, пірол-1-іл, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-OC_{3-6}$ циклоалкіл, $-Ofеніл$, $-Обензил$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ алкіл, $-SC_{3-6}$ циклоалкіл, $-Sфеніл$, $-Sбензил$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (де R^y та R^z незалежно вибрані з H, C_{1-4} алкілу або C_{1-6} циклоалкіл C_{1-4} алкілу), $-(C-O)C_{1-4}$ алкіл, $-SCF_3$, галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$ та $-COOC_{1-4}$ алкіл, або, альтернативно, два сусідніх R^3 можуть бути взяті разом з вуглецями приєднання, утворюючи конденсоване кільце, та вибрані з групи, що містить феніл, піридил та піримідиніл;

R^b незалежно вибраний з групи, яка містить $-C_{1-4}$ алкіл та галоген;

та її енантіомерів, діастереомерів, гідратів, сольватів та фармацевтично прийнятних солей, ефірів та амідів.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 10, 26.05.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.