

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190099** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.07.29(51) Int. Cl. *C07D 213/61* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.08.15(54) **1-МЕТИЛ-4-[(4-ФЕНИЛФЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛМЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВЫЕ И 1-МЕТИЛ-4-[[4-(2-ПИРИДИЛ)ФЕНИЛ]СУЛЬФОНИЛМЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 1813312.4

(72) Изобретатель:

(32) 2018.08.15

Патель Лиза, Смит Стивен Аллан
(GB)

(33) GB

(86) PCT/EP2019/071917

(74) Представитель:

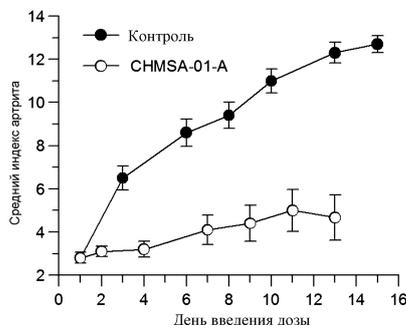
(87) WO 2020/035560 2020.02.20

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

МОДЕРН БИОСАЙЕНСЕС
ЛИМИТЕД (GB)

(57) В целом настоящее изобретение относится к области терапевтических соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к некоторым замещенным 1-метил-4-[(4-фенилфенил)сульфонилметил]циклогексаноловым и 1-метил-4-[[4-(2-пиридил)фенил]сульфонилметил]циклогексаноловым соединениям (в целом обозначенным в настоящем документе как соединения CHMSA), которые полезны, например, для лечения расстройств (например, заболеваний), включая, например, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, эозинофильный лейкоз, глиобластому, меланому, рак яичника, резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунный гепатит, гнойный гидраденит и т.п. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, например, в терапии.



A1

202190099

202190099

A1

1-МЕТИЛ-4-[[4-ФЕНИЛФЕНИЛ]СУЛЬФОНИЛМЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВЫЕ И 1-МЕТИЛ-4-[[4-(2-ПИРИДИЛ)ФЕНИЛ]СУЛЬФОНИЛМЕТИЛ]ЦИКЛОГЕКСАНОЛОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

5

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка связана с заявкой на патент Соединенного Королевства (Великобритания) № 1813312.4, дата подачи 15 августа 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В целом настоящее изобретение относится к области терапевтических соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к некоторым замещенным 1-метил-4-[[4-фенилфенил]сульфонилметил]циклогексаноловым и 1-метил-4-[[4-(2-пиридил)фенил]сульфонилметил]циклогексаноловым соединениям (в целом обозначенным в настоящем документе как соединения CHMSA), которые полезны, например, при лечении расстройств (например, заболеваний), включая, например, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, эозинофильный лейкоз, глиобластому, меланому, рак яичника, резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунный гепатит, гнойный гидраденит и т.п. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, например, в терапии.

30

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящем документе цитируется ряд публикаций для более полного описания и раскрытия изобретения и области техники, к которой это изобретение относится. Каждая из этих публикаций полностью включена в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы было указано конкретно и отдельно, что каждая отдельная публикация включена посредством ссылки.

Во всем настоящем описании, включая прилагаемую формулу изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий, но не подразумевающие
5 исключение любых других целого числа или стадии или группы целых чисел или стадий.

Следует отметить, что в описании и в прилагаемой формуле изобретения существительное в единственном числе также относится и к существительному во множественном числе, если в контексте ясно не указано иначе. Таким образом,
10 например, ссылка на «фармацевтический носитель» включает смеси двух или более таких носителей и т.п.

В настоящем документе диапазоны часто выражены как от «примерно» одного конкретного значения и/или до «примерно» другого конкретного значения. Когда
15 обозначен такой диапазон, другой вариант реализации включает диапазон от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Точно так же, если значения выражены как приближения, с использованием предшествующей характеристики «примерно», то следует понимать, что конкретное значение образует
20 другой вариант реализации.

Настоящее описание включает информацию, которая может быть полезна для понимания настоящего изобретения. Это не является признанием того, что какая-либо информация, представленная в настоящем документе, является предшествующим
25 уровнем техники или имеет отношение к заявленному изобретению, или что любая публикация, на которую конкретно или неявно делается ссылка, является предшествующим уровнем техники.

Клеточный метаболизм

30 Клеточный метаболизм - это набор сложных последовательностей биохимических реакций, которые происходят в клетках живых организмов для поддержания жизни. Каждая последовательность реакций известна как метаболический путь, и эти пути действуют согласованно, обеспечивая энергию, синтез новых молекул, а также
35 разрушение и удаление других молекул внутри клетки. Один из ключевых метаболических путей известен как окислительное фосфорилирование, процесс, при котором образуется энергия в форме аденозинтрифосфата (АТФ) за счет переноса электронов через носители, известные как электрон-транспортные комплексы. Другие

примеры метаболических путей включают гликолиз - процесс расщепления глюкозы с высвобождением АТФ, и бета-окисление - процесс расщепления жирных кислот.

Гликолиз осуществляется в цитоплазме. Глюкоза, субстрат для гликолиза, превращается в пируват посредством серии реакций, катализируемых десятью ферментами. Пируват в свою очередь превращается в молочную кислоту, конечный продукт гликолиза. АТФ непосредственно образуется в результате переноса фосфата от субстрата к АТФ, или фосфорилирования субстрата. Часть пирувата поступает в цикл трикарбоновых кислот (ТКК), тогда как большая часть конечного продукта, молочной кислоты, вымывается из клетки. Окислительное фосфорилирование происходит в митохондриях клеток. Глютамин, глюкоза или жирные кислоты являются поставщиками для цепи переноса электронов, а АТФ образуется в результате серии окислительно-восстановительных реакций с участием кислорода в качестве конечного акцептора электронов. Серия окислительно-восстановительных реакций происходит через четыре комплекса электрон-транспортной цепи, в результате чего затем создается электрохимический градиент во внутренней митохондриальной мембране. Протоны возвращаются в митохондриальный матрикс через АТФ-синтазу, и этот процесс связан с синтезом АТФ. Всего на 1 моль глюкозы образуется 36 моль АТФ.

Метаболические свойства некоторых типов клеток могут сильно различаться. Например, производство энергии в раковых клетках аномально смещено в сторону аэробного гликолиза (процесс, известный как эффект Варбурга) и сопровождается повышенным синтезом жирных кислот и повышенной скоростью метаболизма аминокислоты глутамина. Кроме того, изменения в метаболизме раковых клеток могут привести к их устойчивости к терапии, и в ряде исследований было показано, что химиорезистентность, по крайней мере частично, обусловлена митохондриальным метаболизмом и окислительным фосфорилированием, в то время как высокие уровни АТФ в раковых клетках могут приводить к увеличению оттока химиотерапевтических агентов и способствовать развитию лекарственной устойчивости, связанной с гипоксией.

Подобно раковым клеткам, иммунные клетки демонстрируют изменения в метаболизме в зависимости от их статуса активации и стимулирующих сигналов, которые они получают. Изучение иммунометаболизма включает исследование взаимодействия между иммунологией и метаболизмом, поскольку оно связано как с управлением функций иммунных клеток, так и с их ролью в хронических воспалительных заболеваниях и раке, среди прочего.

Хроническое воспалительное заболевание

Воспаление - это иммунный ответ тканей на телесные повреждения. Острое воспаление представляет собой нормальную защитную реакцию, которая защищает и лечит организм после физической травмы или инфекции, и характеризуется жаром, отеком и покраснением в месте травмы. Однако если воспаление сохраняется в течение длительного периода, оно становится хроническим. Хроническое воспаление является признаком ряда болезненных состояний и фактором, способствующим их возникновению, включая такие заболевания, как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, системную красную волчанку, рассеянный склероз и псориаз.

Воспалительный процесс сложен и включает в себя биологический каскад молекулярных и клеточных сигналов, которые изменяют физиологические реакции. В месте повреждения клетки выделяют молекулярные сигналы, такие как цитокины и интерлейкины, которые вызывают ряд изменений в пораженной области, включая расширение кровеносных сосудов, усиление кровотока, повышенную проницаемость сосудов, инвазию лейкоцитов (белых кровяных телец) и выделение жидкостей, содержащих белки, такие как иммуноглобулины (антитела). В воспалительный каскад вовлечены несколько различных типов лейкоцитов, включая гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Однако хроническое воспаление в первую очередь опосредуется моноцитами и долгоживущими макрофагами; моноциты созревают до макрофагов, когда они покидают кровоток и попадают в ткани. Макрофаги поглощают и переваривают микроорганизмы, чужеродные агенты и стареющие клетки, и также макрофаги высвобождают несколько различных химических медиаторов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкины (например, IL-1, IL-6, IL-12 и IL-23) и простагландины, которые способствуют воспалительной реакции. На более поздних стадиях другие клетки, включая лимфоциты, вторгаются в пораженные ткани. Последние данные показали, что многие aberrantные иммунные ответы возникают в результате нарушения метаболических процессов и что изменение клеточного метаболизма может либо усилить, либо снизить иммунные ответы. Следовательно, изменения в метаболизме моноцитов, макрофагов и лимфоцитов (иммунометаболизм) имеют решающее значение для развития заболеваний.

Таким образом, существует общая патология, лежащая в основе множества хронических воспалительных состояний. Кроме того, признаки хронического воспаления также наблюдаются при других заболеваниях, включая рак и метаболические заболевания, такие как ожирение, атеросклероз и диабет.

Одним из наиболее распространенных хронических воспалительных состояний является ревматоидный артрит (РА), состояние, которым страдает до 2% населения во всем мире. Хотя оно является сложным заболеванием, существует ряд физиологических, клеточных и биохимических факторов, связанных с прогрессирующим РА, также являющихся общими и для ряда других заболеваний, в том числе заболеваний с аутоиммунным компонентом (например, рассеянный склероз), воспалительным компонентом (например, атеросклероз и рак), потерей костной массы (например, остеопороз) и пролиферативной активностью (например, гематологические злокачественные новообразования). Поэтому понимание РА важно не только для изучения гораздо более широкого круга заболеваний, но также можно предположить, что фармацевтические агенты, которые оказывают действие через модифицирование этих общих процессов, могут иметь другое применение, кроме РА. Последнее подтверждается клинической практикой, в которой было показано, что препараты для лечения РА имеют широкую применимость при множестве других состояний.

15

Ревматоидный артрит и связанные с ним аутоиммунные/воспалительные заболевания

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное расстройство, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной выстилки нескольких суставов в сочетании с прогрессирующей дегградацией суставов. РА обычно поражает суставы запястья и кистей рук, а также может поражать локти, плечи, бедра, шею и колени, что приводит к сильной боли и инвалидности (см, например, Scott *et al.*, 2010). По оценкам проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Глобальное бремя болезней» за 2010 г. (Global Burden of Disease 2010), 23,7 миллиона человек страдают РА, причем заболеваемость растет из-за связи между этим состоянием и возрастом.

Точная причина РА, как и всех аутоиммунных заболеваний, остается неясной, хотя возможные триггеры включают снижение аутоотолерантности, аномальную реакцию на факторы окружающей среды, инфекционные агенты и гормональные стимулы (см., например, Klareskog *et al.*, 2006; Firestein *et al.*, 2005). Основным признаком этого состояния является нарушение регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, сопровождающееся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и изменением баланса между дегградацией, опосредованной остеокластами, и опосредованным остеобластами отложением в компартменте костного мозга (см., например, Kleyer *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2014).

35

На клеточном уровне развитие РА обычно начинается с инфильтрации Т-клеток в синовиальную мембрану, выстилающую пораженный сустав; затем это приводит к активации моноцитов, макрофагов и синовиальных фибробластов за счет межклеточного контакта и последующего высвобождения различных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и провоспалительные интерлейкины, такие как IL-1, IL-6, IL-12 и IL-23 (см., например, Astry *et al.*, 2011). Эти провоспалительные цитокины затем играют важную роль в организации нескольких сложных каскадов передачи сигналов, включая NF κ B, регуляторный фактор интерферона (IRF), Toll-подобный рецептор (TLR) и путь Jak/STAT (см., например, Malemud *et al.*, 2010), которые приводят к индукции генов, кодирующих различные продукты, распространяющие воспалительную реакцию, а также способствующие разрушению тканей. Эти продукты включают ферменты, разрушающие ткани, такие как коллагеназы, матриксные металлопротеиназы (ММП), катепсины и другие провоспалительные факторы, такие как селектины, интегрины, лейкотриены, простагландины, хемокины и другие цитокины (см., например, McInnes *et al.*, 2011; Chimenti *et al.*, 2015). Кроме того, эти клетки также увеличивают выработку ММП, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и потере хряща в суставе (см., например, Sun, 2010), в этот процесс также вовлечены специальный класс клеток, известных как остеокласты, и фактор, известный как лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) (см., например, Takayanagi, 2009).

RANKL является важным фактором для образования остеокластов, а повышенная выработка RANKL приводит к усилению дифференцировки остеокластов и, в конечном итоге, к разрушению кости (см., например, Long *et al.*, 2012). Воспалительная реакция при РА приводит к накоплению лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов, которые действуют локально, продуцируя цитокины и другие провоспалительные медиаторы, такие как TNF α и IL-6, и они дополнительно усиливают влияние RANKL на разрушение костей. Кроме того, воспалительный каскад вызывает гиперплазию синовиоцитов (см., например, Takayanagi, 2009), что, в свою очередь, приводит к утолщению и васкуляризации синовиальной оболочки и ее превращению в деструктивную и агрессивную ткань, известную как паннус. Паннус содержит как остеокласты, разрушающие кость, так и металлопротеиназы, участвующие в разрушении хряща. Таким образом, ось RANKL играет решающую роль в прогрессировании и патологии РА и имеет большую важность для osteoиммунной системы (взаимодействие между иммунной и костной системами), которая имеет важнейшее значение для патологии ряда различных болезненных состояний.

Роль иммунного метаболизма при РА

Все клетки производят аденозинтрифосфат (АТФ), высокоэнергетичная молекула которого служит «топливом», и синтезируют макромолекулы для поддержания своих
5 основных клеточных функций, независимо от того, активны ли они, реплицируются или находятся в состоянии покоя (см., например, Spies et al., 2012). Эти биоэнергетические потребности удовлетворяются за счет взаимосвязанных метаболических путей внутри клетки: гликолиза (первый этап при расщеплении глюкозы), цикла трикарбоновых кислот (серии реакций, высвобождающих запасенную энергию из углеводов, жиров и белков) и
10 окислительного фосфорилирования (процесс образования АТФ путем переноса электронов). Изменения в этих путях управляют эффекторными функциями иммунных клеток от лимфоцитов до моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, а также способны влиять на судьбу клеток.

15 При хронических воспалительных заболеваниях, включая РА, на активацию иммунной системы расходуется очень большое количество энергии (до 2000 кДж/сутки) (см., например, Straub et al., 2010). Эта энергия используется, по крайней мере частично, иммунной системой для поддержания состояния хронического воспаления в ответ на сигналы окружающей среды (см., например, Procaccini et al., 2012; Nutsch et al., 2011) и,
20 следовательно, взаимодействие между иммунологией и метаболизмом играет центральную роль в патофизиологии хронических воспалительных заболеваний (см., например, Perl, 2017; Ganeshan et al., 2014).

Некоторые метаболические изменения в клетках, которые участвуют в воспалении,
25 наблюдаются в иммунных клетках при РА (см., например, Weyand et al., 2017a). Хроническая стимуляция и синовиальное микроокружение изменяют метаболизм Т-клеток и макрофагов при РА. Например, Т-клетки пациентов с РА демонстрируют сниженную экспрессию 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), фермента, участвующего в генерации АТФ и аутофагии (см., например, Yang et al., 2013), в то время как макрофаги пациентов с РА производят более высокие
30 уровни АТФ, чем клетки здоровых индивидуумов (см., например, Weyand et al., 2017b). Помимо непосредственных изменений в клетках, гипоксическая среда в синовиальной оболочке при РА (см., например, Fearon et al., 2016) создает хроническую гиперполяризацию митохондрий, что также наблюдается при системной красной
35 волчанке (СКВ) и в фибробластоподобных синовиоцитах пациентов с РА; наблюдается переход к гликолизу по сравнению с клетками, находящимися в невоспалительных условиях (см., например, Garcia-Carbonnel et al., 2016). Таким образом, весьма перспективными являются агенты, которые модулируют АТФ или изменяют метаболизм

иммунных клеток, так как они могут быть полезны при лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как РА, СКВ, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), псориаз и атеросклероз.

5 Клеточный метаболизм и рак

Клеточная энергия в форме АТФ генерируется двумя основными путями: митохондриальным окислительным фосфорилированием и цитоплазматическим гликолизом. В нормальных клетках за гликолизом следует окисление пирувата с использованием механизма окислительного фосфорилирования митохондрий, и этот путь представляет собой основной путь образования АТФ. Однако в раковых клетках гликолиз повышен, и молочная кислота ферментируется в цитозоле клетки в процессе, известном как эффект Варбурга. Таким образом, перепрограммированный метаболизм является признаком рака и усиливает рост и пролиферацию клеток в стрессовых условиях.

Митохондриальный метаболизм также важен для создания строительных блоков, необходимых для пролиферации раковых клеток, и для поддержания окислительно-восстановительного баланса в раковых клетках также необходим митохондриальный окислительный метаболизм. Большинство раковых клеток имеют функциональные митохондрии и способны генерировать АТФ посредством митохондриального метаболизма (см., например, Korpenol, 2011). В зависимости от клеточного окружения митохондрии вносят существенный вклад в генерацию клеточных активных форм кислорода (АФК) в качестве естественного побочного продукта митохондриального образования АТФ. Образование АФК происходит из-за неполного восстановления молекулярного кислорода, и было показано, что в раковых клетках АФК способствуют развитию и прогрессированию опухоли за счет индукции онкогенной передачи сигналов, генетической нестабильности и мутаций ДНК (см., например, Weinberg et al., 2010). Однако, когда продукция АФК превышает возможности внутриклеточных систем по детоксикации АФК, возникает клеточная токсичность. Таким образом, раковым клеткам приходится строго контролировать метаболический механизм, чтобы поддерживать баланс между образованием и удалением АФК.

Следовательно, изменения клеточного и митохондриального метаболизма имеют решающее значение для роста и распространения опухолей. Действительно, митохондриальный биогенез и связанное с ним увеличение окислительного фосфорилирования, как было показано, способствуют метастазированию опухоли (см., например, LeBleu et al., 2014); при этом снижение окислительного фосфорилирования

было предложено как средство для оказания нацеленного воздействия на раковые стволовые клетки (см., например, Fiorillo et al., 2016). Данные также показывают, что воздействие, нацеленное на компоненты митохондриальной электрон-транспортной цепи, может иметь противораковые эффекты. Например, ингибирование комплекса I антидиабетическим метформином подавляет онкогенез (см., например, Evans et al., 2005; Pollak et al., 2014; Wheaton et al., 2014; Bridges et al., 2014), в то время как новые маломолекулярные ингибиторы транспорта электронов также проявляют противоопухолевую активность в моделях с ксенотрансплантатом рака (см., например, Ellinghaus et al., 2013). Таким образом, изменение клеточного метаболизма становится средством предотвращения роста и прогрессирования рака, а также преодоления устойчивости к химиотерапии и предотвращения метастазирования.

Остеоиммунная система и костные расстройства

15 Термин «остеоиммунная система» обозначает комбинированное и взаимосвязанное взаимодействие между иммунной и костной системами.

В нормальных физиологических условиях костная система обеспечивает поддержку, подвижность, защиту жизненно важных органов и минеральный резервуар для кальция и фосфата. Для достижения и адаптации этих функций, скелет находится в динамическом равновесии, характеризующемся непрерывными резорбцией кости, опосредованной остеокластами, и отложением кости, опосредованным остеобластами (см., например, Karsenty et al., 2002). Этот биологический процесс был назван «ремоделированием» кости и связан с остеобластами, продуцирующими ключевые факторы дифференцировки остеокластов, включая RANKL, описанный выше, и остеокластами, способствующими образованию кости за счет выработки медиаторов остеобластов по мере разрушения кости остеокластами.

Клетки как врожденной, так и адаптивной иммунной системы оказывают влияние на остеокласты и остеобласты через множество медиаторов клеточной поверхности и секретлируемых медиаторов (см., например, Takayanagi, 2009). Активация рецептора RANKL (RANK) на предшественниках остеокластов запускает каскад транскрипционных изменений, что приводит к образованию остеокластов и экспрессии того, что необходимо для резорбции кости, включая молекулы, необходимые для прикрепления к кости, секреции кислоты и протеолиза. Многие факторы транскрипции, важные для дифференцировки остеокластов, являются ключевыми регуляторами иммунных ответов, например, NFκB и ядерный фактор активированных Т-клеток c1 (NFATc1), и

этот процесс также усиливается факторами, участвующими в воспалении, такими как TNF α и IL-6.

5 Помимо своей решающей роли в прогрессировании и патогенезе РА, остеоиммунная система играет решающую роль в ряде других заболеваний, включая остеопороз и другие заболевания костей, а также рак (см., например, Dallas et al., 2011).

Остеопороз - это распространенное заболевание, характеризующееся снижением плотности кости, разрушением костной ткани и повышенным риском переломов. Многие факторы способствуют патогенезу остеопороза, включая неправильное питание, отсутствие физических упражнений, курение и чрезмерное употребление алкоголя. Остеопороз также возникает в связи с воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, эндокринными заболеваниями, такими как тиреотоксикоз, и в связи с лечением некоторыми лекарственными препаратами, такими как глюкокортикоиды. Действительно, патологические переломы, связанные с остеопорозом, представляют собой одно из наиболее серьезных осложнений, которые могут возникнуть у пациентов с ревматическими заболеваниями, такими как РА, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилит.

20 Болезнь Педжета - распространенное состояние, причина которого неизвестна, характеризующееся повышенным метаболизмом костной ткани и неорганизованным ремоделированием кости, с участками повышенной активности остеокластов и остеобластов. Хотя пораженная болезнью Педжета кость часто более плотная, чем здоровая кость, аномальная структура приводит к тому, что кость становится механически слабой, что приводит к деформации кости и повышенной подверженности патологическим переломам.

Было показано, что передача сигналов IL-6, TNF α и RANKL играет важную роль в повышенной активности остеокластов и, как следствие, в увеличении потери костной массы (см., например, Tanaka et al., 2003; Roodman, 2006). Эффективность применения лекарственных средств, влияющих на эти пути, была подтверждена в ходе 30 завершенных клинических испытаний моноклонального антитела против RANKL, AMG162 (Деносумаб® (Denosumab®), Amgen) для лечения остеопороза/множественной миеломы, а также растущим количеством доказательств того, что анти-TNF α терапия и 35 анти-IL-6 терапия также предотвращают потерю костной массы при артритических заболеваниях (см., например, Ogata et al., 2012; Billiau, 2010).

Остеоиммунная система и рак

Кости поражаются многими видами рака. Связанное с раком заболевание костей может проявляться возникновением гиперкальциемии или развитием остеолитических и/или
5 остеосклеротических метастазов. Повышенная остеокластическая резорбция кости играет ключевую роль в патогенезе обоих состояний. Хотя почти любой рак может быть осложнен метастазами в кости, наиболее распространенными источниками являются множественная миелома, карцинома молочной железы и карцинома предстательной железы. Наиболее частыми опухолями, связанными с гиперкальциемией, являются
10 множественная миелома, карцинома молочной железы и карцинома легкого.

Как описано выше, передача сигналов RANK/RANKL имеет большую важность для образования остеокластов и резорбции кости, происходящих во время костного ремоделирования. Физиологические уровни передачи сигналов RANK/RANKL
15 стимулируют пролиферацию и выживаемость эпителиальных клеток молочной железы, но недавно было показано, что аберрантная передача сигналов RANK/RANKL в этих тканях влияет на начало и прогрессирование онкогенеза молочной железы, и также было показано, что блокировка передачи сигналов RANKL при помощи деносумаба (Xgeva®, Amgen) эффективно предотвращает вторичные осложнения метастазов в
20 кости, такие как патологический перелом и гиперкальциемия, у пациентов с раком молочной железы (см., например, Steger et al., 2011).

Терапия, блокирующая передачу сигналов RANK/RANKL, может также снизить способность остеотропного рака образовывать метастазы в кости. Было показано, что
25 передача сигналов через RANK на поверхности эпителиальных опухолевых клеток человека, а также клеток меланомы вызывает хемотаксический ответ в этих опухолевых клетках, в то время как на мышинной модели метастазирования меланомы терапевтическое лечение мышей остеопротегрином, который нейтрализует рецептор RANKL, RANK, значительно снижает опухолевую нагрузку в костях, но не в других
30 органах.

Помимо роли RANKL в развитии рака, появляется все больше доказательств того, что активация NFκB через молекулы, такие как TNFα, может играть важную роль в стимулировании и прогрессировании как гематологических злокачественных
35 новообразований, таких как миелома и лимфомы, так и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, предстательной железы и легкого (см., например, Baud et al., 2009). Также растет понимание роли и значения воспаления и остеоиммунной системы в развитии рака и в развитии устойчивости к лучевой терапии и химиотерапевтическим

агентам. Кроме того, было высказано предположение, что воспаление на самом деле является одним из основных признаков рака (см., например, Mantovani, 2009). Таким образом, повышение эффективности противоракового лечения путем предотвращения активации NFκB является многообещающей стратегией для улучшения существующих терапевтических режимов и исследуется в настоящее время, особенно для лечения множественной миеломы.

Дефекты нормальных путей апоптоза также участвуют в развитии и прогрессировании роста опухолевых клеток, а также в воспалении. Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) играет ключевую роль в удалении аномальных клеток; дефекты сигнальных каскадов, которые обычно приводят к его индукции, играют ключевую роль в онкогенезе. Лучевая терапия и многие химиотерапевтические агенты действуют, вызывая повреждение клеток, которое обычно вызывает апоптоз; следовательно, дефекты пути также снижают эффективность таких агентов. Наиболее важные эффекторные молекулы в сигнальном пути, ведущем к апоптозу, известны как каспазы, которые могут запускаться рядом стимулов, включая связывание TNFα с его рецептором. Мутации в генах, которые кодируют каспазы, были обнаружены в ряде типов опухолей, включая рак желудка, рак молочной железы, почечноклеточный рак и рак шейки матки, а также обычно в лимфобластной Т-клеточной лимфоме и базальноклеточных амелобластомах (см., например, Philchenkov *et al.*, 2004). Соединения, которые активируют каспазы и, таким образом, повышают чувствительность клеток к апоптозу, будут иметь высокую эффективность в качестве средств лечения рака как самостоятельные агенты или как агенты для повышения эффективности существующей химиотерапии и лучевой терапии рака.

25

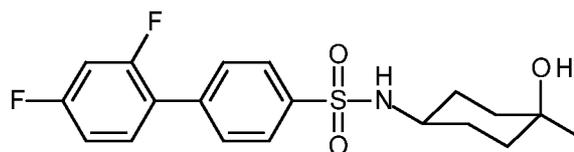
Агенты, которые модулируют клеточный и иммунный метаболизм, предотвращают воспаление и модифицируют остеоиммунную систему

Авторы настоящего изобретения идентифицировали новые соединения, которые, например, модулируют клеточный и иммунный метаболизм, предотвращают воспаление и модифицируют остеоиммунную систему, и, соответственно, полезны при лечении соответствующих расстройств, как описано в настоящем документе.

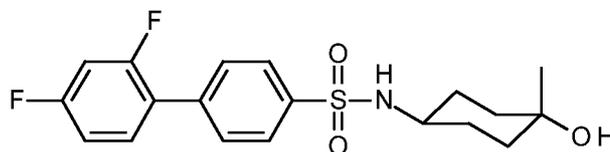
Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что это действие может осуществляться посредством механизма, который включает модуляцию клеточного и иммунного метаболизма клеток за счет снижения клеточного АТФ с последующим воздействием на передачу воспалительных сигналов.

Известные соединения

В документе Greig *et al.*, 2010а, описаны некоторые амиды бифенил-4-сульфоновой кислоты для лечения воспаления и/или разрушения суставов и/или потери костной массы; расстройств, опосредованных чрезмерной и/или несоответствующей и/или длительной активацией иммунной системы; воспалительных и аутоиммунных расстройств, например, ревматоидного артрита, псориаза, псориазического артрита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), атеросклероза, воспалительного заболевания кишечника и анкилозирующего спондилита; расстройств, связанных с потерей костной массы, таких как потеря костной массы, связанная с чрезмерной активностью остеокластов при ревматоидном артрите, остеопорозе, связанном с раком заболевания костей и болезни Педжета; и рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование и солидная опухоль. Примеры соединений, описанных в указанном документе, включают следующие:



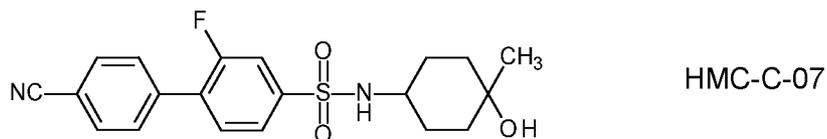
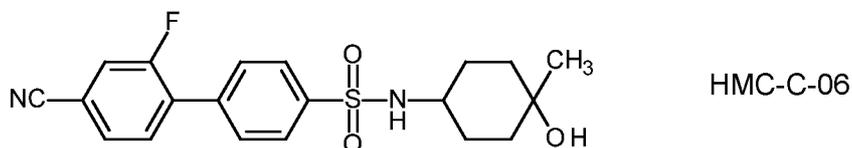
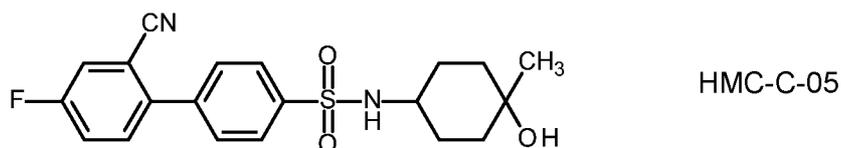
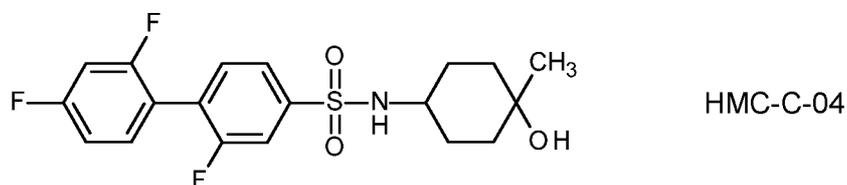
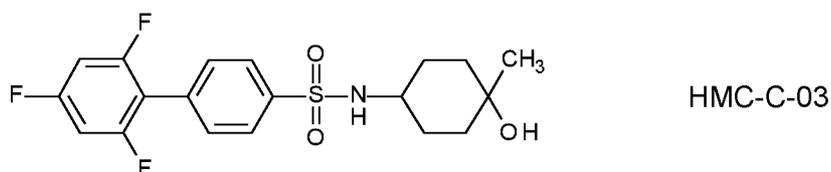
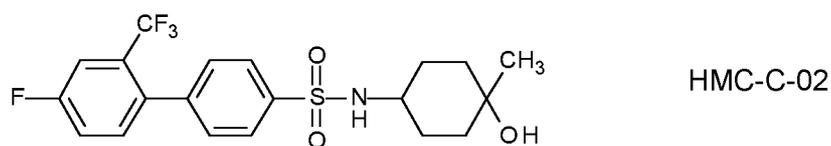
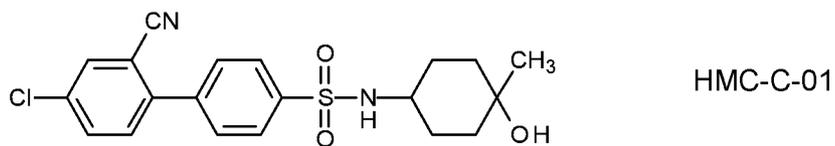
ABD899

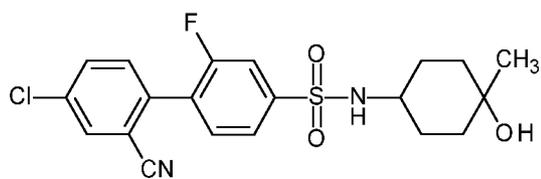


ABD900

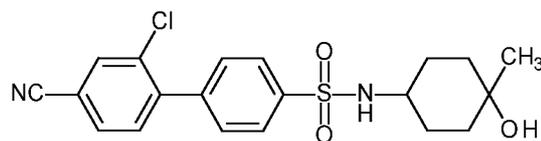
В документах Patel *et al.*, 2014 и Patel *et al.*, 2016 описаны соединения следующих формул для лечения воспаления и/или разрушения суставов и/или потери костной массы; расстройств, опосредованных чрезмерной и/или несоответствующей и/или длительной активацией иммунной системы; воспалительных и аутоиммунных расстройств, например, ревматоидного артрита; псориаза; псориазического артрита; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); астмы; атеросклероза; воспалительного заболевания кишечника; анкилозирующего спондилоартрита; рассеянного склероза; системной красной волчанки; синдрома Шегрена; расстройства, связанного с потерей костной массы, такого как потеря костной массы, связанная с чрезмерной активностью остеокластов при ревматоидном артрите, остеопорозе, связанном с раком заболевания костей или болезни Педжета; рака, такого как гематологическое злокачественное новообразование, такое как множественная миелома, лейкоз или лимфома, или раковая солидная опухоль, такая как рак мочевого

пузыря, рак молочной железы (у женщин и/или у мужчин), рак толстой кишки, почечно-клеточная карцинома, рак почки, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак предстательной железы, рак головного мозга, рак кожи, рак щитовидной железы, базальноклеточная амелобластома или меланома; расстройства, связанного с фиброзом, такого как системный склероз или склеродермия; или редкого васкулита, такого как болезнь Бехчета.

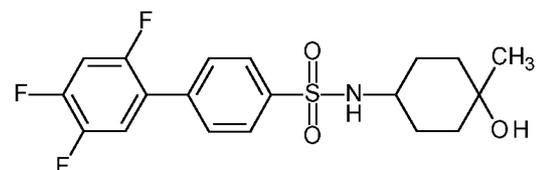




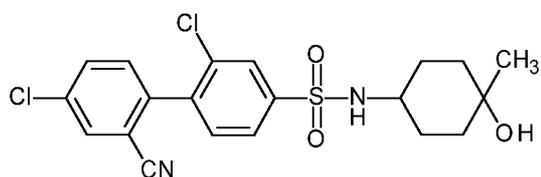
HMC-C-08



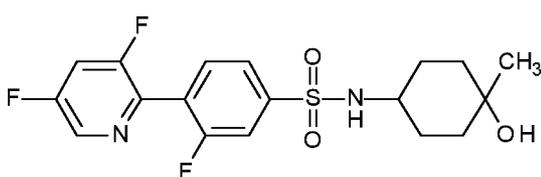
HMC-C-09



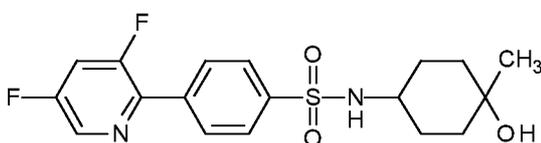
HMC-C-10



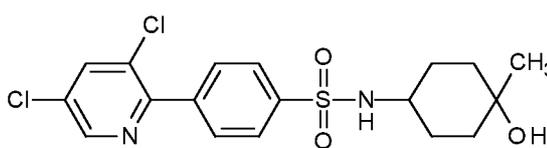
HMC-C-11



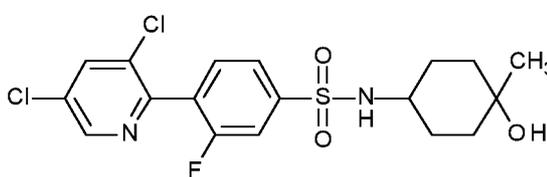
HMC-N-01



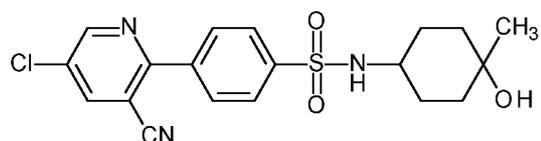
HMC-N-02



HMC-N-03



HMC-N-04



HMC-N-05

Новые соединения с улучшенными свойствами

Помимо превосходных биологических свойств, например, как у соответствующих сульфонамидных соединений, или лучше (например, как описано в Greig *et al.*, 2010a, 5 Patel *et al.*, 2014, и Patel *et al.*, 2016), описанные в настоящем документе соединения CHMSA обладают дополнительным преимуществом, состоящим в образовании небольшого количества нежелательного сульфонамидного метаболита или отсутствии его образования.

10 Например, как продемонстрировано данными, представленными в настоящем документе, соответствующие сульфонамидные соединения (например, эталонное соединение HMC-C-01-A) дают биарилсульфонамидный метаболит (например, MET-001), который имеет длительный период полувыведения и поэтому сохраняется в кровотоке. Кроме того, биарилсульфонамидный метаболит действует как индуктор 15 метаболизма у крыс, что усложняет оценку токсичности у грызунов и, в свою очередь, может повлиять на применимость указанных соединений у человека. Следовательно, соединения с более *низкой* склонностью к образованию биарилсульфонамидного метаболита имеют *более высокую* потенциальную пригодность для применения у человека.

20 Как демонстрируют данные, представленные в настоящем документе, соединения CHMSA демонстрируют *значительно пониженную* склонность к образованию биарилсульфонамидного метаболита и, таким образом, *значительно более* пригодны для разработки для применения у человека по сравнению с известными 25 сульфонамидными соединениями.

Кроме того, описанные в настоящем документе соединения CHMSA обладают другими полезными свойствами, аналогичными свойствам соответствующих сульфонамидных соединений, а часто лучше, включая, например, улучшенный метаболизм и 30 безопасность для сердечно-сосудистой системы.

Если лекарственное средство будет иметь клиническое применение, оно должно иметь подходящий профиль безопасности и эффективности. Лекарственное средство должно демонстрировать адекватную краткосрочную безопасность, чтобы можно было вводить 35 дозу человеку, не ожидая серьезных общих побочных эффектов. Приемлемое с клинической точки зрения лекарственное средство также не должно ингибировать hERG, ионный канал, который при ингибировании может вызвать сердечное расстройство, приводящее к смертельному исходу, известное как синдром удлиненного

интервала QT. Помимо этих характеристик безопасности, лекарственное средство должно иметь минимальный потенциал взаимодействия с ферментами, метаболизирующими лекарственное средство в организме, для того, чтобы: обеспечить надежную доставку лекарственного средства; минимизировать возможности лекарственного средства влиять на метаболизм других лекарственных средств (так называемое взаимодействие между лекарственными средствами); и предотвратить серьезные побочные реакции, которые могут быть вызваны взаимодействиями между лекарственными средствами.

5
10 Для описанных в настоящем документе соединений CHMSA в значительной степени исключается возможность ингибирования гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG), а ингибирование hERG представляет собой серьезную угрозу для сердечно-сосудистой системы.

15 Описанные в настоящем документе соединения CHMSA также демонстрируют значительные преимущества, выражающиеся в минимизации потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами, благодаря своему метаболитическому профилю *in vitro* и пониженной склонности соединений к образованию сульфонамидного метаболита, действующего как индуктор метаболизма, например,
20 MET-001.

Снижение токсикологических свойств (неблагоприятных эффектов) лекарственного средства является научно-производственным лимитирующим фактором, представляющим такую же проблему и имеющим такую же важность, как оптимизация
25 фармакодинамических (воздействие лекарственного средства на организм) и фармакокинетических (воздействие организма на лекарственное средство) свойств. Описанные в настоящем документе соединения CHMSA обеспечивают существенные преимущества в качестве терапевтических агентов для перорального введения (по сравнению с известными соединениями) за счет улучшения безопасности для сердечно-
30 сосудистой системы и обеспечения улучшенного профиля метаболизма с незначительной потерей активности в отношении биологической мишени или без такой потери.

Описанные в настоящем документе соединения CHMSA сочетают в себе необходимые
35 характеристики агентов для лечения, например, аутоиммунных/воспалительных состояний и рака, как описано в настоящем документе.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект настоящего изобретения относится к некоторым замещенным 1-метил-4-
5 [(4-фенилфенил)сульфонилметил]циклогексаноловым и 1-метил-4-[[4-(2-
пиридил)фенил]сульфонилметил]циклогексаноловым соединениям (совместно
обозначенным в настоящем документе как соединения CHMSA), как описано в
настоящем документе.

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к композиции (например,
фармацевтической композиции), содержащей соединение CHMSA, описанное в
настоящем документе, и носитель, разбавитель или вспомогательное вещество
(например, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное
вещество).

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции
(например, фармацевтической композиции), включающий стадию смешивания
соединения CHMSA, описанного в настоящем документе, и носителя, разбавителя или
вспомогательного вещества (например, фармацевтически приемлемого носителя,
разбавителя или вспомогательного вещества).

20 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению CHMSA, как описано в
настоящем документе, для применения в способе лечения организма человека или
животного посредством терапии, например, для применения в способе лечения
расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

25 Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения CHMSA,
как описано в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для
лечения, например, лечения расстройства (например, заболевания), описанного в
настоящем документе.

30 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, например,
расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе,
включающему введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически
эффективного количества соединения CHMSA, описанного в настоящем документе,
35 предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

Другой аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему (а)
соединение CHMSA, описанное в настоящем документе, предпочтительно

предоставленное в виде фармацевтической композиции и в подходящем контейнере и/или в подходящей упаковке; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции о том, как вводить соединение.

5 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению CHMSA, которое *можно получить* способом синтеза, описанным в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, описанный в настоящем документе.

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению CHMSA, *полученному* способом синтеза, описанным в настоящем документе, или способом, включающим способ синтеза, описанный в настоящем документе.

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, описанным в настоящем документе, которые подходят для применения в описанных в настоящем документе способах синтеза.

20 Другой аспект настоящего изобретения относится к применению таких новых промежуточных соединений, описанных в настоящем документе, в способах синтеза, описанных в настоящем документе.

25 Как будет понятно специалисту в данной области техники, особенности и предпочтительные варианты реализации одного аспекта настоящего изобретения будут также иметь отношение к другим аспектам настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

30 На фиг. 1 представлен график зависимости концентрации в плазме (нг/мл) от времени после введения дозы (ч) для эталонного соединения НМС-С-01-А (темные круглые метки) и соответствующего биарилсульфонамидного метаболита (МЕТ-001) (светлые круглые метки), полученный с использованием описанных в настоящем документе способов. Метаболит образовывался в больших количествах и накапливался со временем.

35 На фиг. 2 представлен график зависимости концентрации в плазме (нг/мл) от времени после введения дозы (ч) для соединения CHMSA-10-B (темные круглые метки) и соответствующего метаболита биарилсульфоновой кислоты (МЕТ-002) (светлые

круглые метки), полученный с использованием описанных в настоящем документе способов. Метаболит обнаруживался временно, через 0,5 часа после введения.

5 На фиг. 3 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для тестируемого соединения CHMSA-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки через желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки), полученный с использованием способов, описанных в настоящем документе.

10 На фиг. 4 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для тестируемого соединения CHMSA-03-A в дозе 10 мг/кг/сутки через желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки), полученный с использованием способов, описанных в настоящем документе.

15 На фиг. 5 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения ABD899 в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки, светлые квадратные метки), контроля (темные круглые метки) и положительного контроля, зарегистрированного для продажи лекарственного средства этанерцепт (треугольные метки), полученный с использованием способов, описанных в настоящем документе.

20 На фиг. 6 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения НМС-С-01-А в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки), полученный с использованием способов, описанных в настоящем документе.

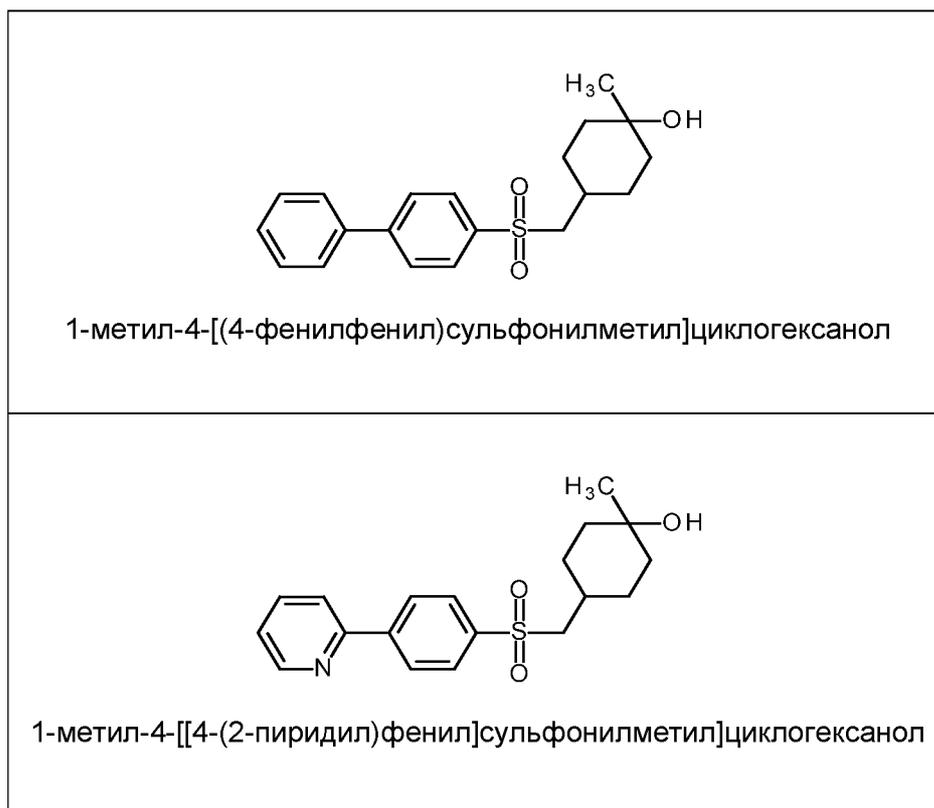
25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

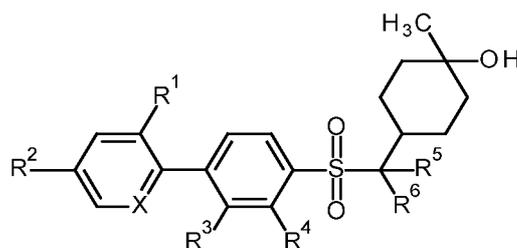
Соединения

30 Один аспект настоящего изобретения относится к определенным циклогексилметилсульфониларильным соединениям.

35 Более конкретно, указанные соединения представляют собой определенные 1-метил-4-[арилсульфонилметил]циклогексаноловые соединения, родственные следующим бифенильным и пиридилфенильным соединениям:

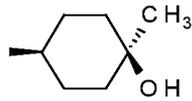
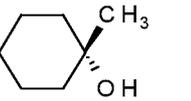
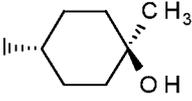
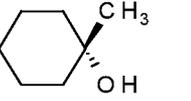


Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к соединению следующей формулы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где = X-, -R¹, -R², -R³, -R⁴, -R⁵ и -R⁶ имеют значения, определенные в данном документе (для удобства совместно называемые в настоящем документе «1-метил-4-[арилсульфонилметил]циклогексаноловые соединения» и «соединения CHMSA»):



10 Конформация циклогексильного кольца

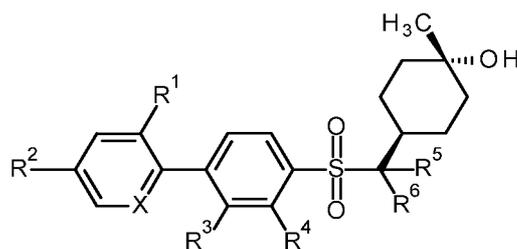
Стоит заметить, что заместители OH и CH₃ при циклогексильном кольце могут иметь расположение «*транс*»/«*цис*» или «*цис*»/«*транс*», соответственно, по отношению к остальной части молекулы (то есть при циклогексильном кольце, к которому они присоединены, по отношению к остальной части соединения, которое присоединено в пара-положении циклогексильного кольца).

<p>остальное соедин. </p> <p>«цис-ОН»</p>	<p>остальное соедин. </p> <p>«цис-ОН»</p>
<p>остальное соедин. </p> <p>«транс-ОН»</p>	<p>остальное соедин. </p> <p>«транс-ОН»</p>

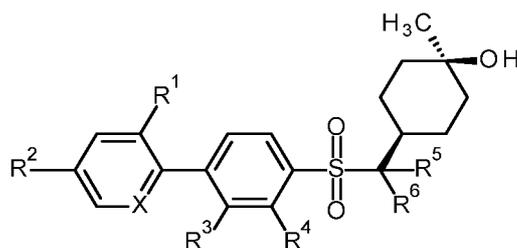
Если не указано иное, предполагается, что все такие конформации охватываются ссылкой на соединение, в которой не указана конкретная конформация.

5 Конфигурация циклогексильного кольца

Соединения в конформации «транс-ОН» могут быть обозначены следующим образом:



10 Соединения в конформации «цис-ОН» могут быть обозначены следующим образом:



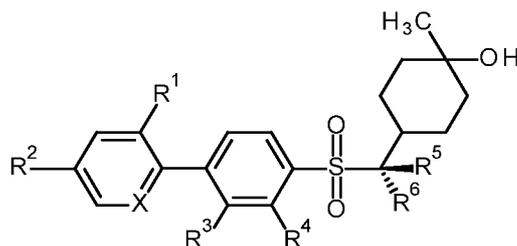
Отметим также, что циклогексановое кольцо может принимать конформацию типа «кресло», «подка» или «твист», и что возможно взаимное превращение между конформациями. Опять же, если не указано иное, предполагается, что все такие конформации (например, «кресло», «подка», «твист», «ОН осевой», «ОН экваториальный» и т.д.) охватываются ссылкой на соединение, в которой не указана конкретная конформация.

Конфигурация атома углерода, к которому присоединены -R⁵ и -R⁶

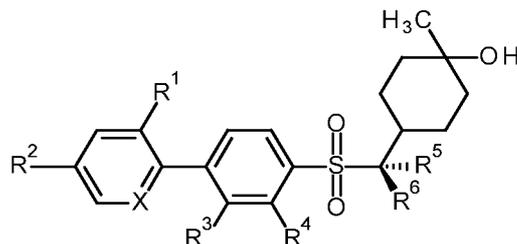
Следует отметить, что в зависимости от того, что представляют собой группы -R⁵ и -R⁶, атом углерода, к которому они присоединены, может быть хиральным и, следовательно, может находиться в (*R*) или (*S*) конфигурации.

Если не указано иное, предполагается, что все такие конфигурации охватываются ссылкой на соединение, в которой не указана конкретная конфигурация.

10 Соединения в одной конфигурации могут быть обозначены следующим образом:



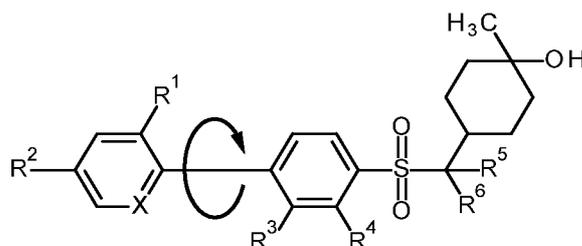
Соединения в другой конфигурации могут быть обозначены следующим образом:



15

Конформация биарильной группы

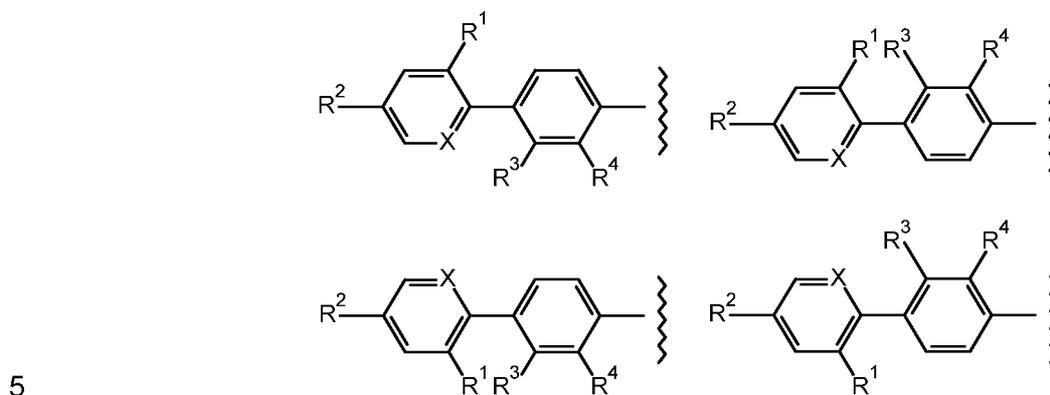
Следует отметить, что в зависимости от того, что представляют собой группы -R¹, -R², -R³, -R⁴ и X, может иметь место свободное вращение вокруг одинарной связи, соединяющей две арильные группы.



Во избежание сомнений предполагается, что все такие вращательные конформации (т.е. различные повороты вокруг одинарной связи, соединяющей две арильные группы)

25

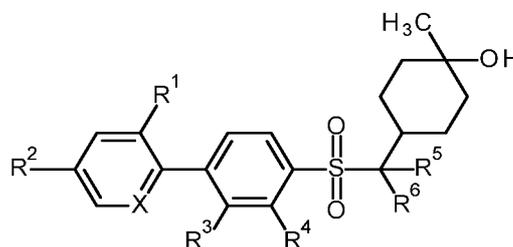
включены в объем настоящего изобретения. Например, предполагается, что следующие формулы эквивалентны и представляют одну и ту же группу:



Варианты реализации

10 Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают следующее:

(1) Соединение следующей формулы:



15 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват;
где:

=X- независимо представляет собой -CH= или -N=;

20 -R¹ независимо представляет собой -H или -R^{1X};

-R^{1X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{1C}, -R^{1F} или -CN;

-R^{1C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;

25 -R^{1F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;

- R² независимо представляет собой -H или -R^{2X};
-R^{2X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{2C}, -R^{2F} или -CN;
-R^{2C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
- 5 -R^{2F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- R³ независимо представляет собой -H или -R^{3X};
-R^{3X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{3C}, -R^{3F} или -CN;
- 10 -R^{3C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
-R^{3F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- 15 -R⁴ независимо представляет собой -H или -R^{4X};
-R^{4X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{4C}, -R^{4F} или -CN;
-R^{4C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
- 20 -R^{4F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- R⁵ независимо представляет собой -H или -R^{5X};
-R^{5X} независимо представляет собой -F, -R^{5C} или -R^{5F};
-R^{5C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
- 25 -R^{5F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- R⁶ независимо представляет собой -H или -R^{6X};
-R^{6X} независимо представляет собой -F, -R^{6C} или -R^{6F};
-R^{6C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил; и
- 30 -R^{6F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- 35 или -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C₃₋₆ циклоалкил.

Если не указано иное, если показано или описано соединение, которое имеет один или более хиральных центров, и возможны два или более стереоизомера, все такие стереоизомеры считаются описанными в настоящем документе и охваченными изобретением, как по отдельности (например, выделенные из другого стереоизомера (других стереоизомеров)), так и в виде смесей (например, в виде эквимольных или неэквимольных смесей двух или более стереоизомеров). Например, если не указано иное, если соединение имеет один хиральный центр, каждый из (*R*)- и (*S*)-энантиомеров считается описанным в настоящем документе и охваченным изобретением как индивидуально (например, как выделенный из другого энантиомера), так и в виде смеси (например, в виде эквимольных или неэквимольных смесей двух энантиомеров).

Термин «насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил» означает -CH₃ (метил), -CH₂CH₃ (этил), -CH₂CH₂CH₃ (н-пропил) и -CH(CH₃)₂ (изопропил).

Термин «насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил» означает насыщенную неразветвленную или разветвленную C₁₋₃ алкильную группу, замещенную одним или более фтором. Соответственно, C₁₋₃ фторалкил включает, например, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F и т.д.

Термин «насыщенный C₃₋₆ циклоалкил» означает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Группа =X-

(2) Соединение по (1), где =X- представляет собой -CH=.

(3) Соединение по (1), где =X- представляет собой -N=.

Группа -R¹

30

(4) Соединение по любому из (1) - (3), где -R¹ представляет собой -R^{1X}.

(5) Соединение по любому из (1) - (3), где -R¹ представляет собой -H.

Группа -R^{1X}

35

(6) Соединение по любому из (1) - (5), где -R^{1X}, если присутствует, независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.

(7) Соединение по любому из (1) - (5), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой -F.

5 (8) Соединение по любому из (1) - (5), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой -Cl.

(9) Соединение по любому из (1) - (5), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой -CN.

10 (10) Соединение по любому из (1) - (5), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1C}$.

(11) Соединение по любому из (1) - (5), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1F}$.

15

Группа $-R^{1C}$

(12) Соединение по любому из (1) - (11), где $-R^{1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

20

Группа $-R^{1F}$

(13) Соединение по любому из (1) - (12), где $-R^{1F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

25

Группа $-R^2$

(14) Соединение по любому из (1) - (13), где $-R^2$ представляет собой $-R^{2X}$.

30 (15) Соединение по любому из (1) - (13), где $-R^2$ представляет собой -H.

Группа $-R^{2X}$

35 (16) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2X}$, если присутствует, независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.

(17) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой -F.

(18) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.

5 (19) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.

(20) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2C}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2C}$.

10

(21) Соединение по любому из (1) - (15), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2F}$.

Группа $-R^{2C}$

15

(22) Соединение по любому из (1) - (21), где $-R^{2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{2F}$

20

(23) Соединение по любому из (1) - (22), где $-R^{2F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Группа $-R^3$

25

(24) Соединение по любому из (1) - (23), где $-R^3$ представляет собой $-R^{3X}$.

(25) Соединение по любому из (1) - (23), где $-R^3$ представляет собой $-H$.

30 Группа $-R^{3X}$

(26) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.

35 (27) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

(28) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.

5 (29) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.

(30) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3C}$.

10 (31) Соединение по любому из (1) - (25), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3F}$.

Группа $-R^{3C}$

15 (32) Соединение по любому из (1) - (31), где $-R^{3C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{3F}$

20 (33) Соединение по любому из (1) - (32), где $-R^{3F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Группа $-R^4$

25 (34) Соединение по любому из (1) - (33), где $-R^4$ представляет собой $-R^{4X}$.

(35) Соединение по любому из (1) - (33), где $-R^4$ представляет собой $-H$.

Группа $-R^{4X}$

30

(36) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.

35 (37) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

(38) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.

(39) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.

5 (40) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{4C}$.

(41) Соединение по любому из (1) - (35), где $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{4F}$.

10

Группа $-R^{4C}$

(42) Соединение по любому из (1) - (41), где $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

15

Группа $-R^{4F}$

(43) Соединение по любому из (1) - (42), где $-R^{4F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

20

Группа $-R^5$

(44) Соединение по любому из (1) - (43), где $-R^5$ представляет собой $-R^{5X}$.

25 (45) Соединение по любому из (1) - (43), где $-R^5$ представляет собой $-H$.

Группа $-R^{5X}$

30 (46) Соединение по любому из (1) - (45), где $-R^{5X}$ независимо представляет собой $-F$, $-R^{5C}$ или $-R^{5F}$.

(47) Соединение по любому из (1) - (45), где $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

35 (48) Соединение по любому из (1) - (45), где $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{5C}$.

(49) Соединение по любому из (1) - (45), где $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{5F}$.

Группа $-R^{5C}$

5

(50) Соединение по любому из (1) - (49), где $-R^{5C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{5F}$

10

(51) Соединение по любому из (1) - (50), где $-R^{5F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Группа $-R^6$

15

(52) Соединение по любому из (1) - (51), где $-R^6$ представляет собой $-R^{6X}$.

(53) Соединение по любому из (1) - (51), где $-R^6$ представляет собой $-H$.

20 Группа $-R^{6X}$

(54) Соединение по любому из (1) - (53), где $-R^{6X}$ независимо представляет собой $-F$, $-R^{6C}$ или $-R^{6F}$.

25 (55) Соединение по любому из (1) - (53), где $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

(56) Соединение по любому из (1) - (53), где $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{6C}$.

30

(57) Соединение по любому из (1) - (53), где $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{6F}$.

Группа $-R^{6C}$

35

(58) Соединение по любому из (1) - (57), где $-R^{6C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа -R^{6F}

(59) Соединение по любому из (1) - (58), где -R^{6F}, если присутствует, представляет собой -CF₃.

5

Группы -R⁵ и -R⁶ совместно

(60) Соединение по любому из (1) - (43), где -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C₃₋₆ циклоалкил.

10

(61) Соединение по любому из (1) - (43), где -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

(62) Соединение по любому из (1) - (43), где -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.

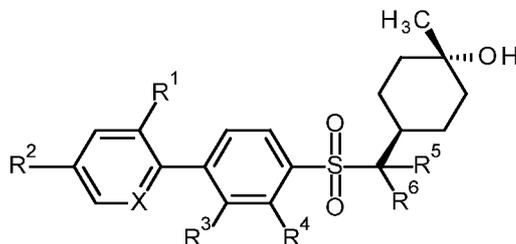
15

(63) Соединение по любому из (1) - (43), где -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопентил.

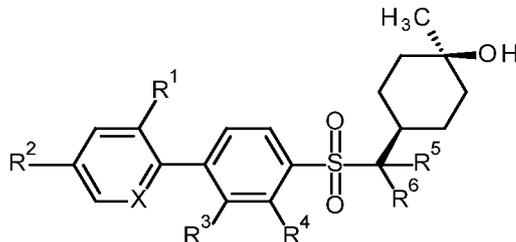
(64) Соединение по любому из (1) - (43), где -R⁵ и -R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил.

Конформация циклогексильного кольца

(65) Соединение по любому из (1) - (64), где указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



(66) Соединение по любому из (1) - (64), где указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

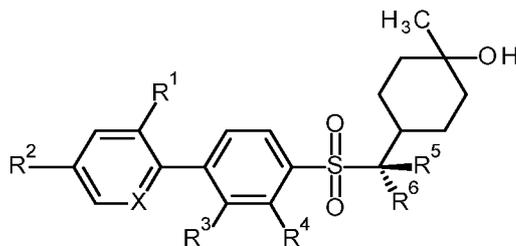


5

Конфигурация атома углерода, к которому присоединены -R⁵ и -R⁶

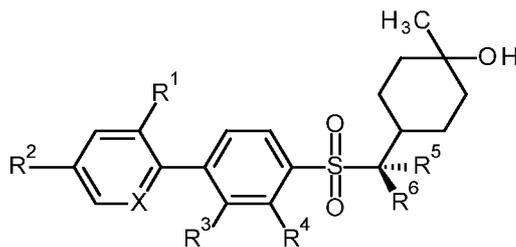
(67) Соединение по любому из (1) - (66), где -R⁵ и -R⁶ являются разными, и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

10



(68) Соединение по любому из (1) - (66), где -R⁵ и -R⁶ являются разными, и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

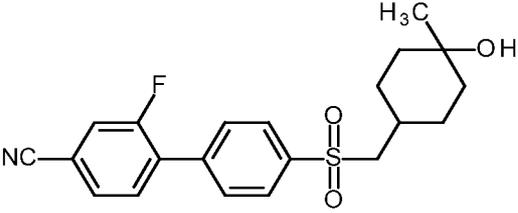
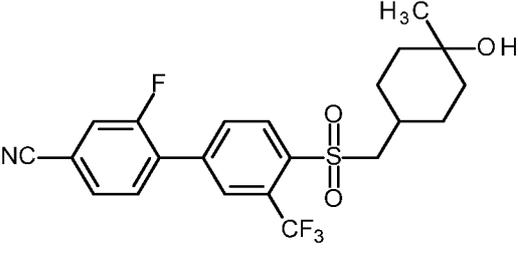
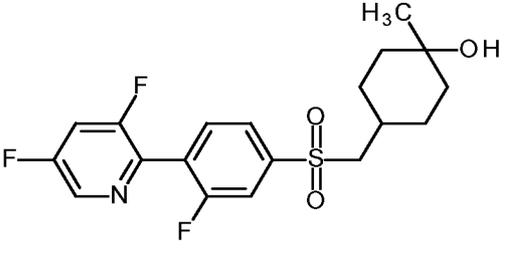
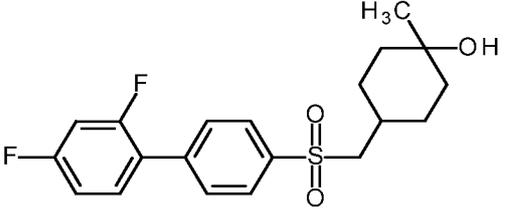
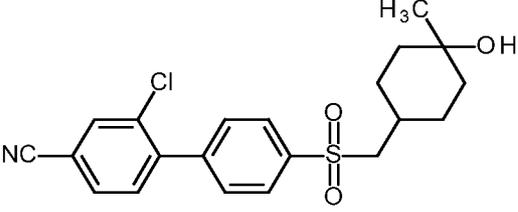
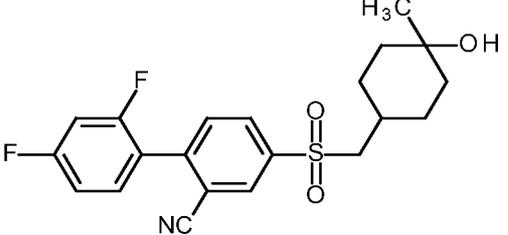
15

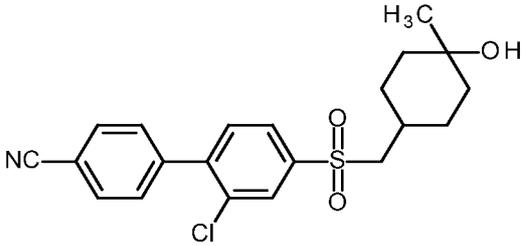
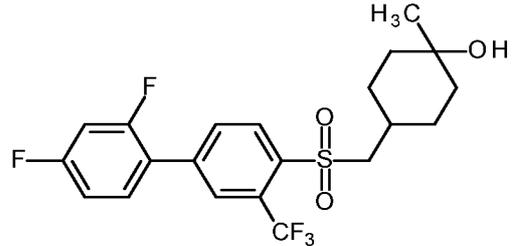
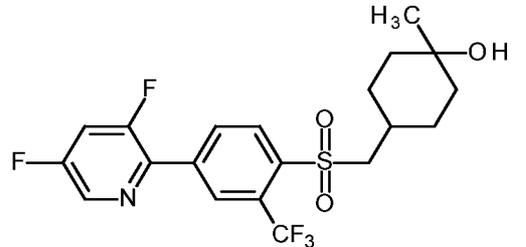
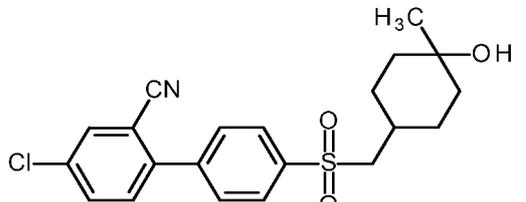
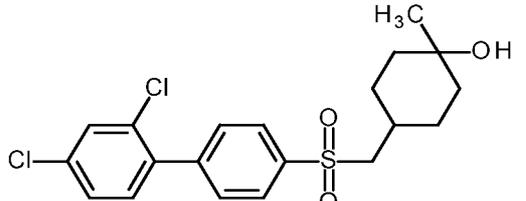
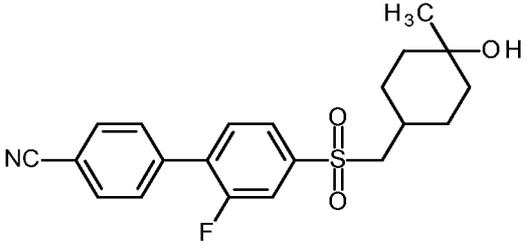


Некоторые предпочтительные соединения

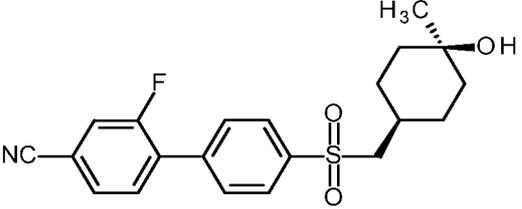
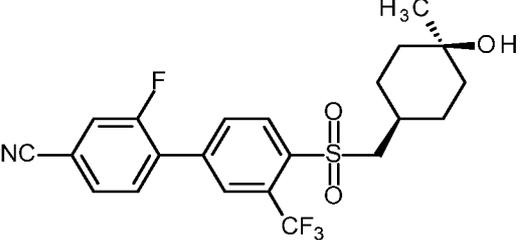
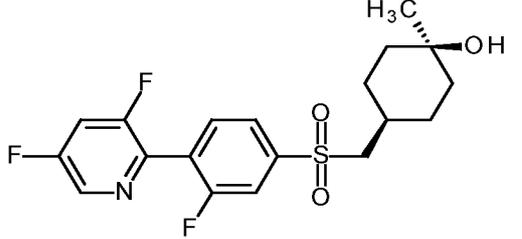
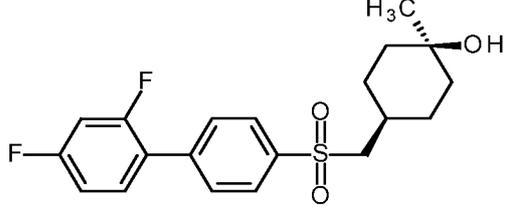
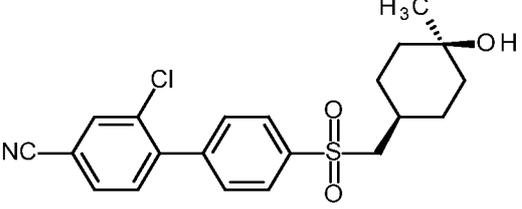
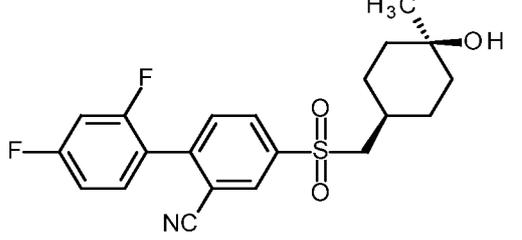
20 (69) Соединение по (1), представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

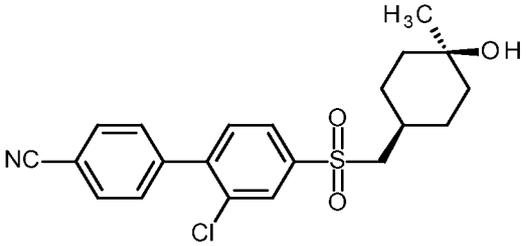
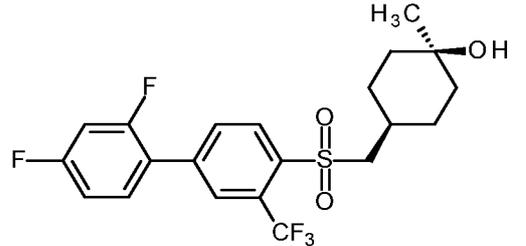
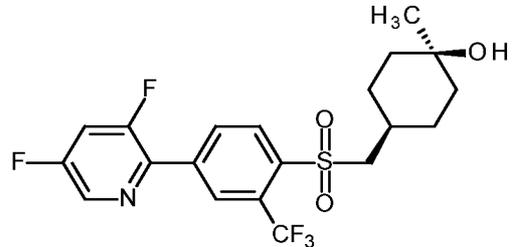
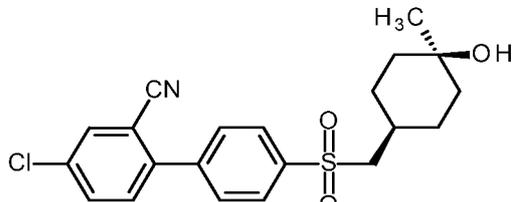
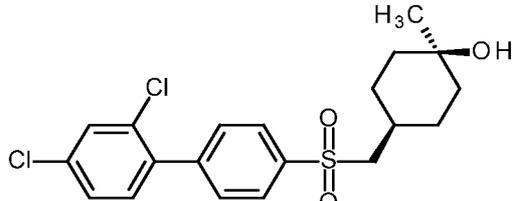
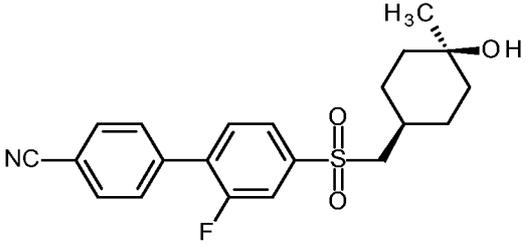
Кодовое обозначение	Структура

Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-01	
CHMSA-02	
CHMSA-03	
CHMSA-04	
CHMSA-05	
CHMSA-06	

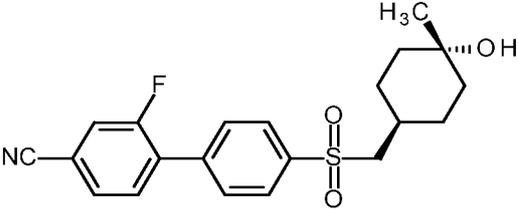
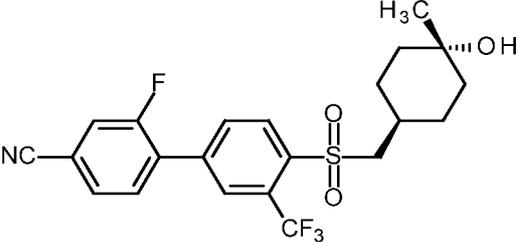
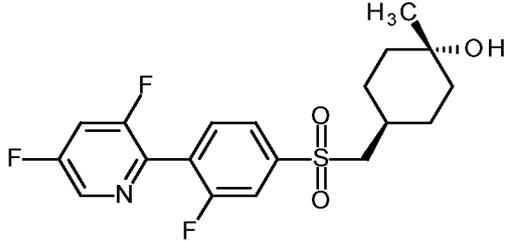
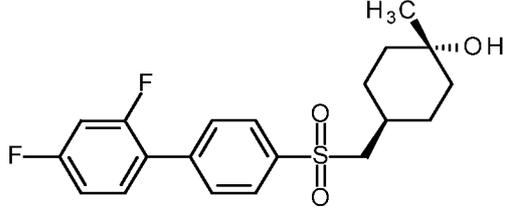
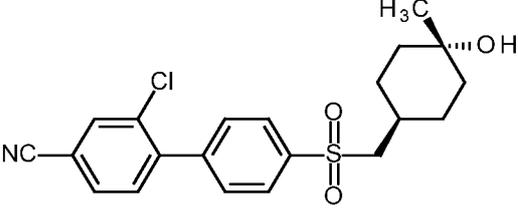
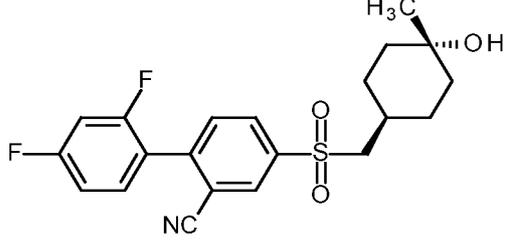
Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-07	
CHMSA-08	
CHMSA-09	
CHMSA-10	
CHMSA-11	
CHMSA-12	

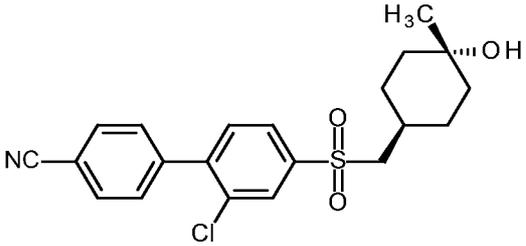
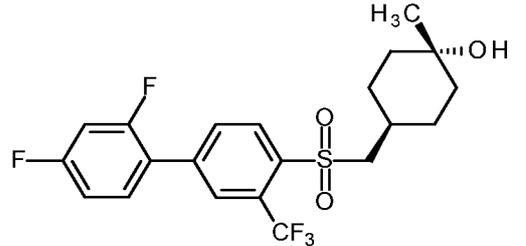
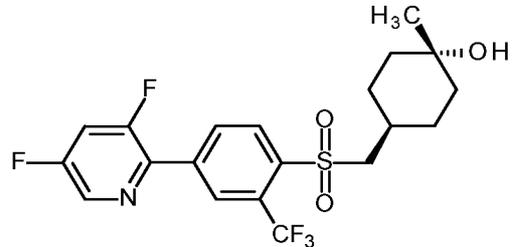
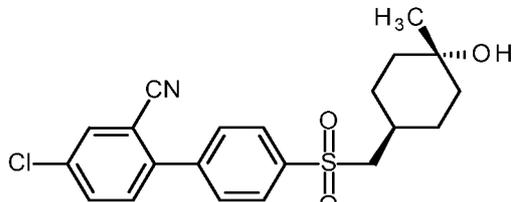
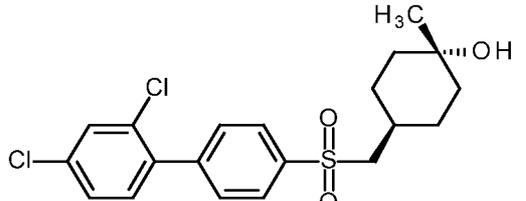
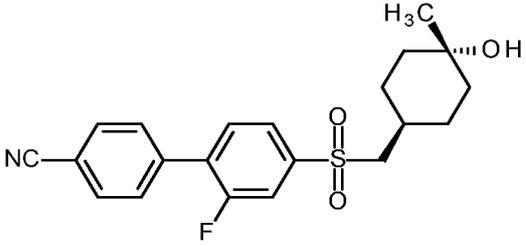
(70) Соединение по (1), представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-01-A	
CHMSA-02-A	
CHMSA-03-A	
CHMSA-04-A	
CHMSA-05-A	
CHMSA-06-A	

Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-07-A	
CHMSA-08-A	
CHMSA-09-A	
CHMSA-10-A	
CHMSA-11-A	
CHMSA-12-A	

(71) Соединение по (1), представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-01-B	
CHMSA-02-B	
CHMSA-03-B	
CHMSA-04-B	
CHMSA-05-B	
CHMSA-06-B	

Кодовое обозначение	Структура
CHMSA-07-B	
CHMSA-08-B	
CHMSA-09-B	
CHMSA-10-B	
CHMSA-11-B	
CHMSA-12-B	

Комбинации

Подразумевается, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, могут также быть представлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным переменными (например, =X-, -R¹, -R^{1X}, -R^{1C}, -R^{1F}, -R², -R^{2X}, -R^{2C}, -R^{2F}, -R³, -R^{3X}, -R^{3C}, -R^{3F}, -R⁴, -R^{4X}, -R^{4C}, -R^{4F}, -R⁵, -R^{5X}, -R^{5C}, -R^{5F}, -R⁶, -R^{6X}, -R^{6C}, -R^{6F}, и т.д.) конкретно охватываются настоящим изобретением и описаны в настоящем документе так же, как если бы каждая комбинация была описана отдельно и подробно, в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). В этом контексте специалист легко поймет, что определенные комбинации групп (например, заместителей) могут давать соединения, которые не могут быть легко синтезированы и/или являются химически нестабильными. Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также конкретно охвачены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе, как если бы каждая такая субкомбинация химических групп была отдельно и явным образом описана в настоящем документе.

По существу очищенные формы

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям CHMSA, как описано в настоящем документе, в по существу очищенной форме и/или в форме, по существу свободной от примесей.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма составляет по меньшей мере 50 мас.%, например, по меньшей мере 60 мас.%, например, по меньшей мере 70 мас.%, например, по меньшей мере 80 мас.%, например, по меньшей мере 90 мас.%, например, по меньшей мере 95 мас.%, например, по меньшей мере 97 мас.%, например, по меньшей мере 98 мас.%, например, по меньшей мере 99 мас.%.

Если не указано иное, «по существу очищенная форма» относится к соединению в любой стереоизомерной или энантиомерной форме. Например, в одном варианте

реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к смеси стереоизомеров, т.е. она очищена по отношению к другим соединениям. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к одному стереоизомеру, например, оптически
5 чистому стереоизомеру. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к смеси энантиомеров. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к эквимолярной смеси энантиомеров (т.е. рацемической смеси, рацемату). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по
10 существу очищенная форма относится к одному энантиомеру, например, оптически чистому энантиомеру.

В одном варианте реализации настоящего изобретения примеси составляют не более 50 мас.%, например, не более 40 мас.%, например, не более 30 мас.%, например, не
15 более 20 мас.%, например, не более 10 мас.%, например, не более 5 мас.%, например, не более 3 мас.%, например, не более 2 мас.%, например, не более 1 мас.%.

Если не указано иное, «примеси» относится к другим соединениям, то есть, соединениям, отличным от стереоизомеров или энантиомеров. В одном варианте
20 реализации настоящего изобретения термин «примеси» относится к другим соединениям и другим стереоизомерам. В одном варианте реализации настоящего изобретения термин «примеси» относится к другим соединениям и другим энантиомерам.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60% (т.е. 60% соединения (в расчете на моль) представляет собой желательный стереоизомер или энантиомер, а 40% представляет собой нежелательный стереоизомер или энантиомер), например, оптическую чистоту по меньшей мере 70%, например, оптическую чистоту по
30 меньшей мере 80%, например, оптическую чистоту по меньшей мере 90%, например, оптическую чистоту по меньшей мере 95%, например, оптическую чистоту по меньшей мере 97%, например, оптическую чистоту по меньшей мере 98%, например, оптическую чистоту по меньшей мере 99%.

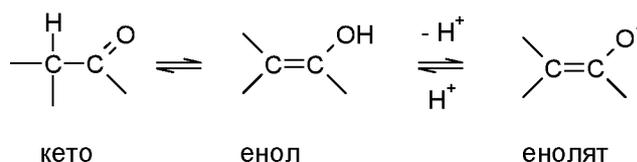
35 Изомеры

Некоторые соединения могут существовать в одной или более определенных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереоизомерных, эпимерных,

стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь, цис- и транс-формы; E- и Z- формы; с-, t- и г-формы; эндо- и экзоформы; R-, S- и мезоформы; D- и L- формы; d- и l- формы; (+) и (-) формы; кето-, енол- и енолят- формы; син- и анти- формы; синклинальные и антиклинальные формы; а- и β-формы; аксиальные и экваториальные формы; формы "лодка", "кресло", "твист", "конверт" и "полукресло", а также их комбинации, далее совместно именуемые «изомеры» (или «изомерные формы»).

Ссылка на класс структур может также включать структурно изомерные формы, попадающие в этот класс (например, C₁₋₃ алкил включает n-пропил и изопропил; бутил включает n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил; метоксифенил включает орто-, мета- и параметоксифенил). Однако ссылка на конкретную группу или образец замещения не предназначена для включения других структур (или структурных изомеров), которые отличаются скорее связями между атомами, чем положением в пространстве. Например, ссылка на метоксигруппу, -OCH₃, не должны быть истолкована как ссылка на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу, -CH₂OH.

Вышеуказанное исключение не относится к таутомерным формам, например, кето-, енол- и енолят-формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/энетiol, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/аци-нитро. В настоящем документе ссылка на один таутомер предназначена для охвата обоих таутомеров.



25

Следует отметить, что термин "изомер" конкретно включает соединения с одним или более изотопными замещениями. Например, H может быть в любой изотопной форме, в том числе ¹H, ²H(D) и ³H(T); C может быть в любой изотопной форме, в том числе ¹²C, ¹³C и ¹⁴C; O может быть в любой изотопной форме, в том числе ¹⁶O и ¹⁸O; и т.д.

30

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая их смеси (например, рацемические смеси). Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционной кристаллизацией и хроматографическими способами) таких изомерных форм либо

известны в данной области, либо могут быть легко получены адаптацией способов, описанных в настоящем документе, известным образом

Соли

- 5 Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующую соль соединения, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.
- 10 Например, если соединение является анионным, или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может быть -COO^-), то соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, например, Na^+ и K^+ , щелочноземельные катионы, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как
- 15 Al^{3+} , а также ион аммония (т.е., NH_4^+). Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются ими, замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+), например, где каждый R независимо представляет собой неразветвленный или разветвленный насыщенный C_{1-18} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и фенил- C_{1-6} алкил, где фенильная группа является
- 20 необязательно замещенной. Примеры некоторых подходящих замещенных ионов аммония представляют собой такие, которые получены из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона
- 25 четвертичного аммония является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая при протонировании может стать катионной (например, -NH_2 может стать -NH_3^+), то соль может быть образована с подходящим катионом.

- 30 Например, если исходная структура содержит катионную группу (например, -NMe_2^+) или содержит функциональную группу, которая при протонировании может стать катионной (например, -NH_2 может стать -NH_3^+), тогда может быть образована соль с подходящим анионом. В случае четвертичного аммониевого соединения обычно всегда присутствует
- 35 противоион, чтобы уравновесить положительный заряд. Если, помимо катионной группы (например, -NMe_2^+ , -NH_3^+), соединение также содержит группу, способную образовывать анион (например, -COOH), тогда может образовываться внутренняя соль (также называемая цвиттер-ион).

Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются ими, полученные из следующих неорганических кислот: хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, серной кислоты, сернистой кислоты, азотной кислоты, азотистой кислоты, фосфорной кислоты и фосфористой
5 кислоты.

Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, аскорбиновой кислоты, аспарагиновой
10 кислоты, бензойной кислоты, камфорсульфоновой кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, эдетовой кислоты, 1,2-этандисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гликолевой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, гидроксинафталинкарбоновой кислоты, изетионовой кислоты, молочной кислоты,
15 лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, олеиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памоевой кислоты, пантотеновой кислоты, фенилуксусной кислоты, фенилсульфоновой кислоты, пропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной
20 кислоты, сульфаниловой кислоты, винной кислоты, толуолсульфоновой кислоты и валериановой кислоты. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы.

Примеры подходящих противоионов, которые особенно подходят для соединений четвертичного аммония (например, с группой $-NMe_2^+$), включают 1-адамантансульфонат, бензолсульфонат, бисульфат, бромид, хлорид, йодид, метансульфонат, метилсульфат, 1,5-нафталин-бис-сульфонат, 4-нитробензолсульфонат, формиат, тартрат, тозилат, трифторацетат,
30 трифторметилсульфонат, сульфат. Опять же, если соединение также содержит группу, способную образовывать анион (например, $-COOH$), тогда может быть образована внутренняя соль.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает его солевые
35 формы.

Сольваты и гидраты

5 Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующий сольват соединения. Термин "сольват" используется здесь в обычном смысле по отношению к комплексу растворенного вещества (например, соединение, соль соединения) и растворителя. Если растворителем является вода, сольват удобно называть гидратом, например, моногидрат, дигидрат, тригидрат и т.д.

10 Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает его сольватные и гидратные формы.

Химически защищенные формы

15 Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соединение в химически защищенной форме. Термин «химически защищенная форма» используется в настоящем документе в общепринятом в химии смысле и относится к соединению, в котором одна или более реакционноспособных функциональных групп защищены от нежелательных химических взаимодействий в определенных условиях (например, pH, температура, излучение, растворитель и т.п.). На практике используют хорошо известные химические методы для обратимого превращения функциональной группы в неактивную, которая в противном случае была бы реакционноспособной в определенных условиях. В химически защищенной форме одна или более реакционноспособных функциональных групп находятся в форме защищенной или защитной группы (альтернативно, как замаскированная или 25 маскирующая группа, или заблокированная или блокирующая группа). При помощи защиты реакционноспособной функциональной группы могут быть выполнены реакции с участием других незащищенных реакционноспособных функциональных групп без влияния на защищенную группу; защитная группа может быть удалена или маскирующая группа может быть преобразована, как правило, на последующей стадии, без существенного влияния на остальную часть молекулы. См., например, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 4th Edition; John Wiley and Sons, 2006).

35 Широкий спектр таких методов «защиты», «блокирования» или «маскирования» широко используется и хорошо известен в органическом синтезе. Например, из соединения, которое имеет две неэквивалентные реакционноспособные функциональные группы, обе из которых будут реакционноспособными при определенных условиях, можно получить производное таким образом, чтобы сделать одну из функциональных групп «защищенной» и, следовательно, неактивной в указанных условиях;

защищенное таким образом соединение можно применять в качестве реагента, который фактически имеет только одну реакционноспособную функциональную группу. После того, как желаемое взаимодействие (с участием другой функциональной группы) завершено, с защищенной группы можно «снять защиту», чтобы вернуть ее к ее
5 исходной функциональности.

Например, гидроксильная группа может быть защищена как простой эфир (-OR) или сложный эфир (-OC(=O)R), например, как: простой трет-бутиловый эфир; простой бензиловый, бензгидриловый (дифенилметиловый) или тритиловый
10 (трифенилметиловый) эфир; простой триметилсилиловый или трет-бутилдиметилсилиловый эфир; или сложный ацетиловый эфир (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Пролекарства

15 Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соединение в виде пролекарства. Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» относится к соединению, которое дает желаемое активное соединение *in vivo*. Как правило, пролекарство является неактивным, или менее активным, чем целевое активное соединение, но может обеспечить преимущества при обработке или
20 введении или преимущественные метаболические свойства.

Например, некоторые пролекарства представляют собой сложные эфиры активного соединения (например, физиологически приемлемый метаболически лабильный сложный эфир). При метаболизме группа сложного эфира (-C(=O)OR) расщепляется с
25 образованием активного лекарственного средства. Такие сложные эфиры могут быть образованы путем этерификации, например, любой из групп карбоновых кислот (-C(=O)OH) в исходном соединении, с, при необходимости, предварительной защитой любых других реакционноспособных групп, присутствующих в исходном соединении, с последующим удалением защитной группы в случае необходимости.

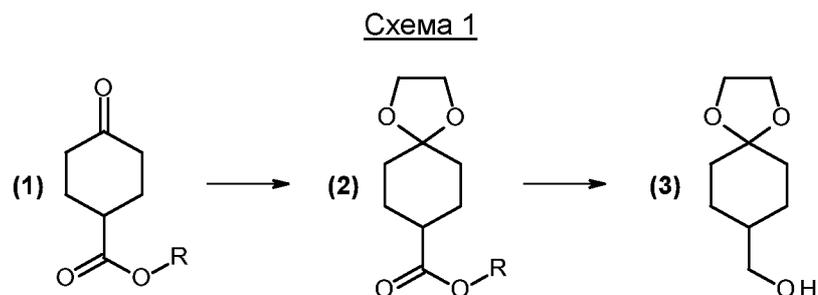
30 Кроме того, некоторые пролекарства активируются ферментативно с образованием активного соединения или соединения, которое в ходе дальнейшей химической реакции дает активное соединение (например, как в антители-направленной ферментной пролекарственной терапии (ADEPT), ген-направленной ферментной пролекарственной
35 терапии (GDEPT), липид-направленной ферментной пролекарственной терапии (LIDEPT), и т.д.). Например, пролекарство может представлять собой производное сахара или другой конъюгат гликозидов, или может представлять собой производное сложного эфира аминокислоты.

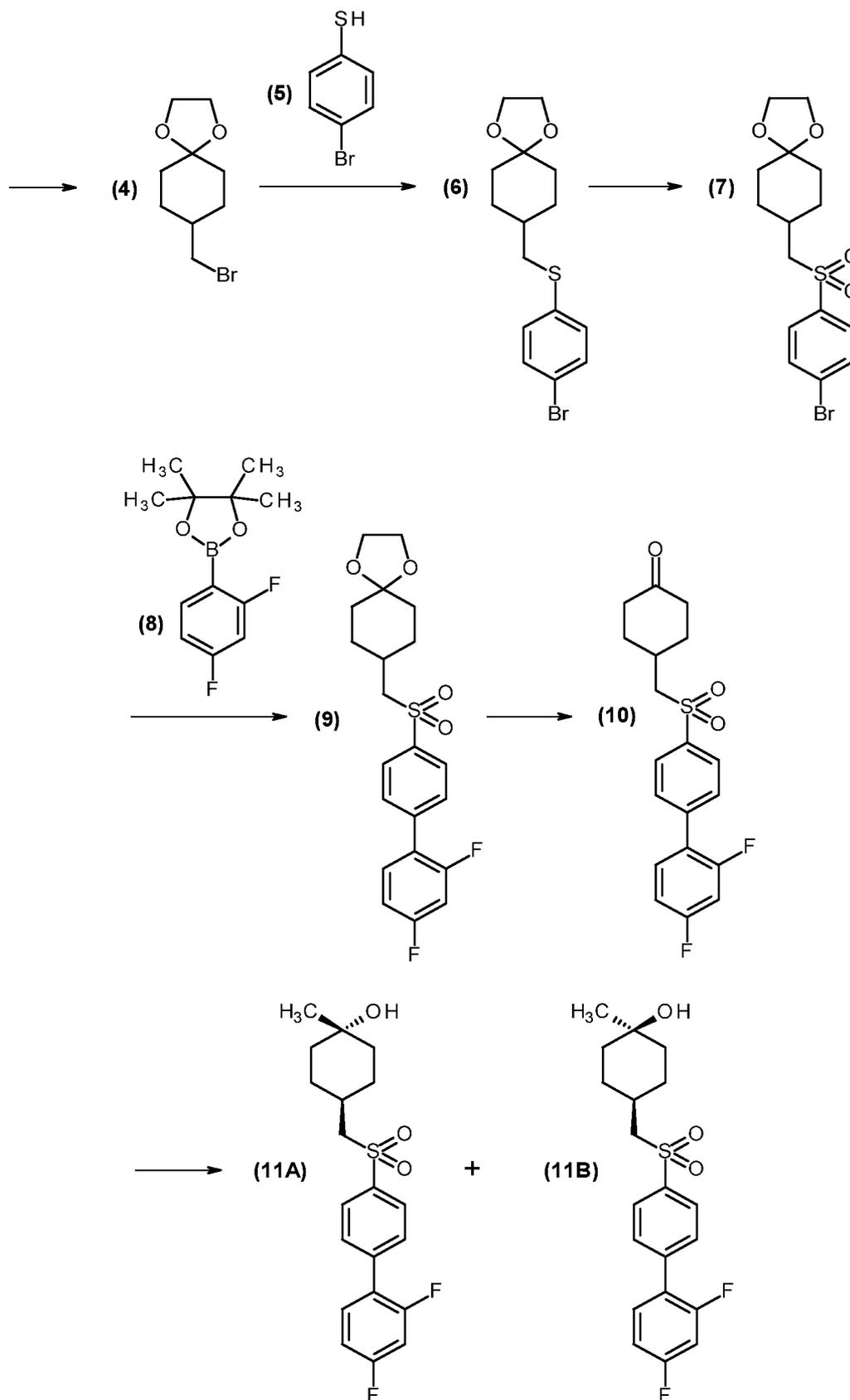
Общий химический синтез

- В этом разделе описаны способы химического синтеза соединений CHMSA. Эти и/или другие хорошо известные способы (см., например, Greig *et al.*, 2010a; Bahmanyar *et al.*, 2010; Patel *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2016) могут быть известными способами изменены и/или адаптированы для того, чтобы предоставить альтернативные или улучшенные методы синтеза.
- 10 В одном подходе циклогексанон-4-сложный эфир (1) защищают этиленгликолем (например, в толуоле с п-толуолсульфоновой кислотой (PTSA)) (2) и восстанавливают алюмогидридом лития с получением соответствующего спиртового производного (3). Указанный спирт (3) превращают в бромид (4) с помощью трифенилфосфина (PPh₃) и тетрабромид углерода (CBr₄). Бромную группу бромида (4) замещают подходящим ароматическим тиолат-анионом (например, из 4-бромбензолтиола (5)) с использованием карбоната цезия (Cs₂CO₃) в качестве основания с получением соответствующего сульфидного производного (6), которое затем окисляют с получением бромфенилсульфона (7) с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA). Проводят сочетание указанного бромфенилсульфона (7) с подходящим ароматическим сложным эфиром бороновой кислоты (8) с использованием катализа переходными металлами, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (Pd(PPh₃)₄), с получением соответствующего биарилсульфона (9). Кетон (10) регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением пары изомерных третичных спиртов (11A, 11B), которые затем разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

30

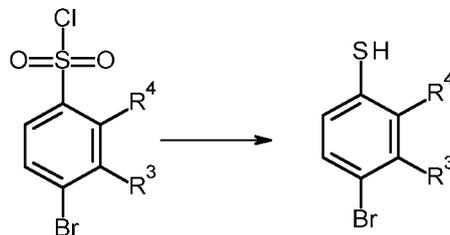




- 5 Если соответствующий ароматический тиол (например, (5) выше) недоступен для покупки, его можно получить восстановлением соответствующего сульфонилхлорида (RSO_2Cl) восстанавливающим агентом, таким как трифенилфосфин (PPh_3).

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

Схема 2



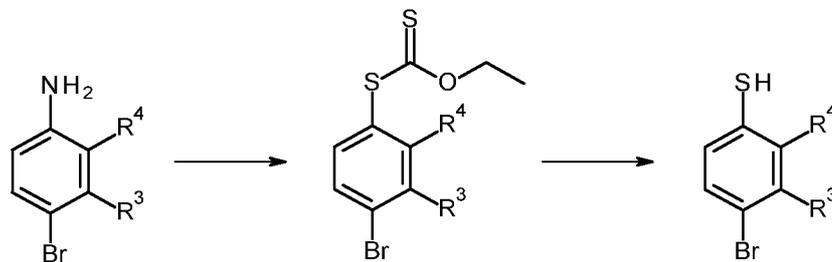
5

В другом подходе соответствующий анилин может быть диазотизирован, например, нитритом натрия (NaNO₂) и соляной кислотой (HCl). Затем полученную соль диазония подвергают взаимодействию с этилксантогенатом калия (CH₃CH₂OCS₂K) и затем гидролизуют гидроксидом калия (KOH) с получением соответствующего ароматического тиола (например, (5) выше).

10

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

Схема 3



15

Если один из заместителей (R³ и R⁴) представляет собой нитрильную группу (-CN), то возможно, что нитрильная группа гидратируется до первичной амидной группы во время гидролиза с применением гидроксида калия. В этом случае проводят сочетание ароматического тиола, содержащего первичную амидную группу, с бромидом (например, (4) + (5)), а затем обрабатывают дегидратирующим агентом, например, трифторуксусным ангидридом (CF₃C(=O)OC(=O)CF₃) с регенерацией нитрильной группы из первичной амидной группы (например, (6)).

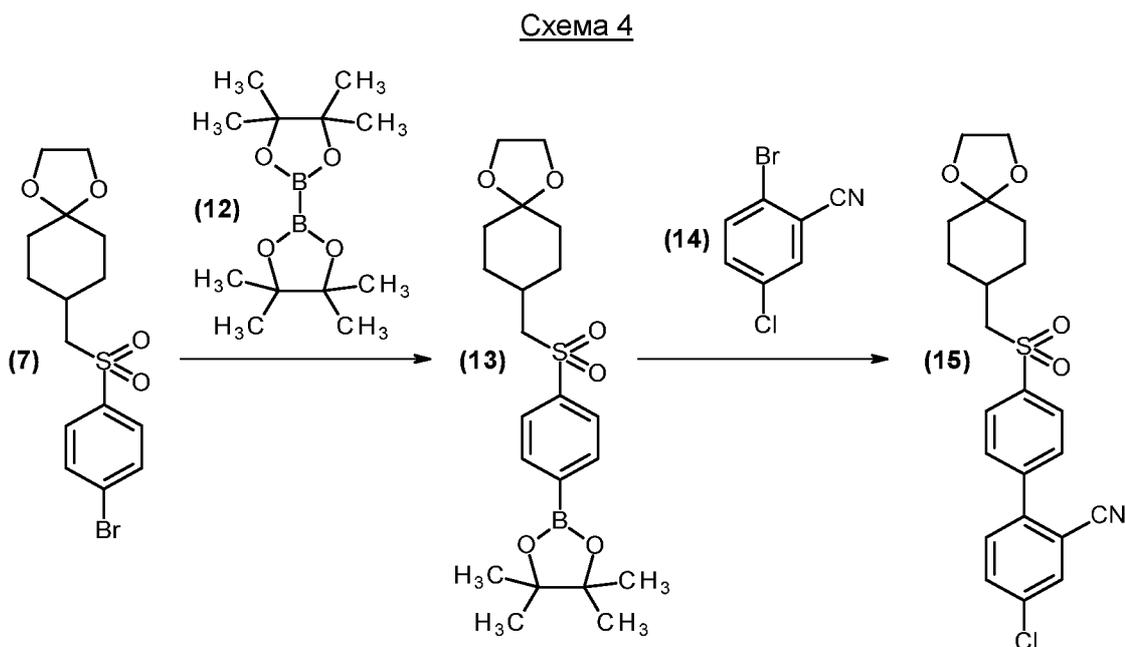
20

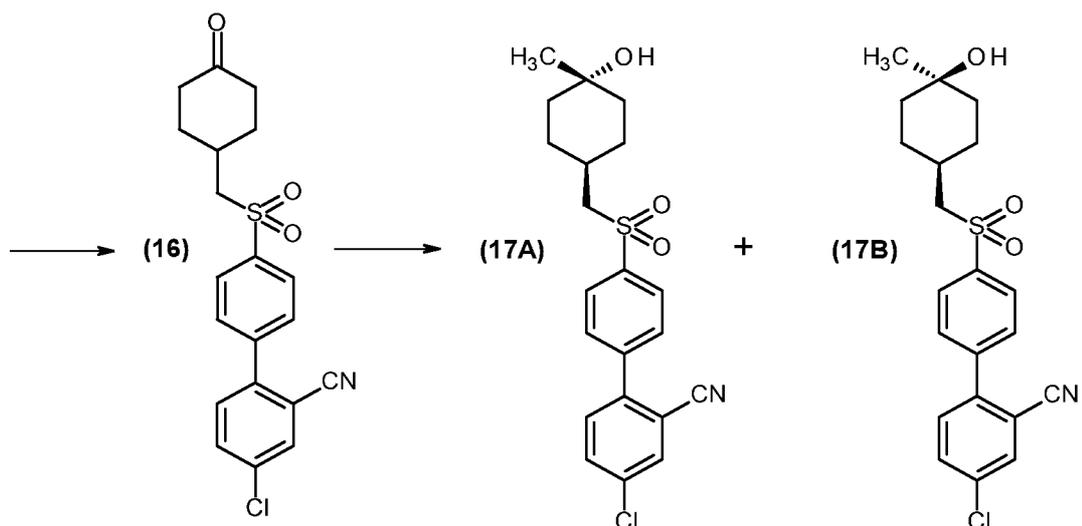
25

Во втором подходе бромфенилсульфон (7) превращают в сложный эфир бороновой кислоты (13) с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (12) и катализа переходными металлами, например, при помощи бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида. Затем проводят сочетание сложного эфира бороновой кислоты (13) с подходящим ароматическим бромидом (14) с использованием катализа переходными металлами, например, при помощи тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), с получением соответствующего биарилсульфона (15). Кетон (16) регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением пары изомерных третичных спиртов (17А, 17В), которые затем разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

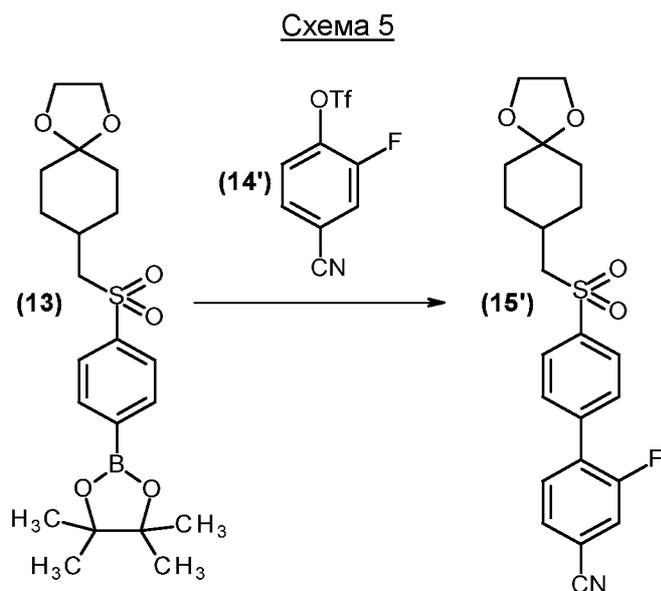
15

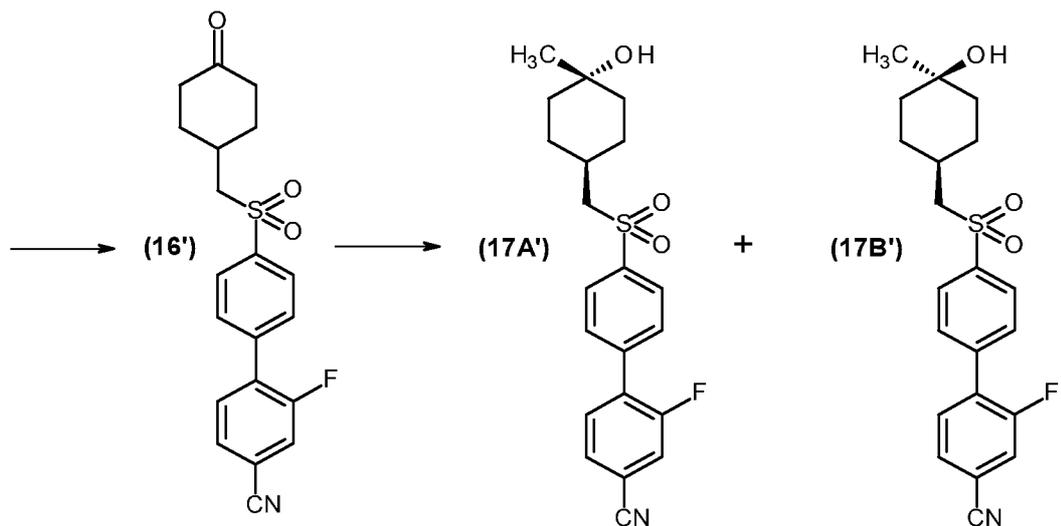




Альтернативно проводят сочетание сложного эфира бороновой кислоты (13) с подходящим ароматическим трифлатом (14') с использованием катализа переходными металлами, например, при помощи тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (Pd(PPh₃)₄), с получением соответствующего биарилсульфона (15'). Кетон (16') регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением пары изомерных третичных спиртов (17A', 17B'), которые затем разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.



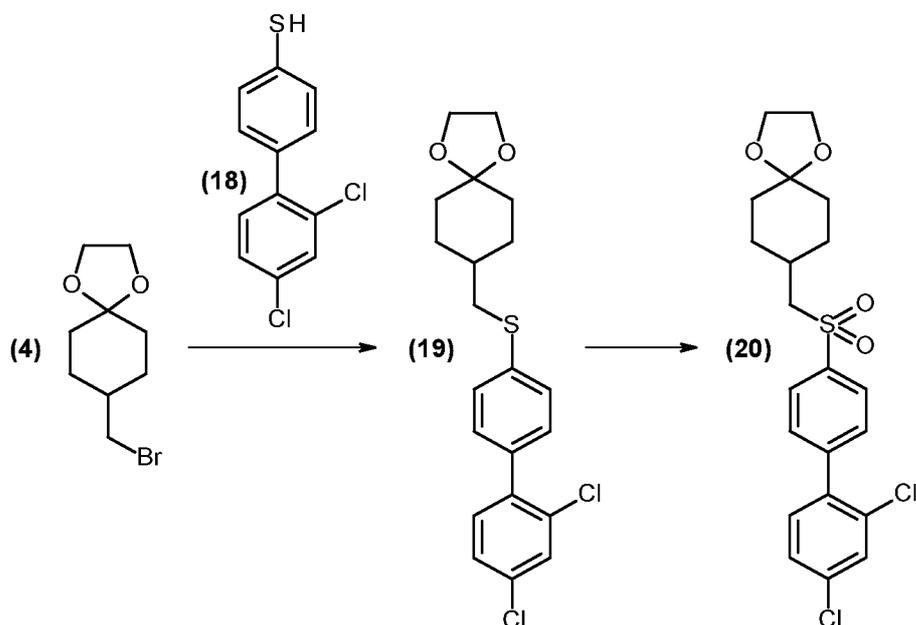


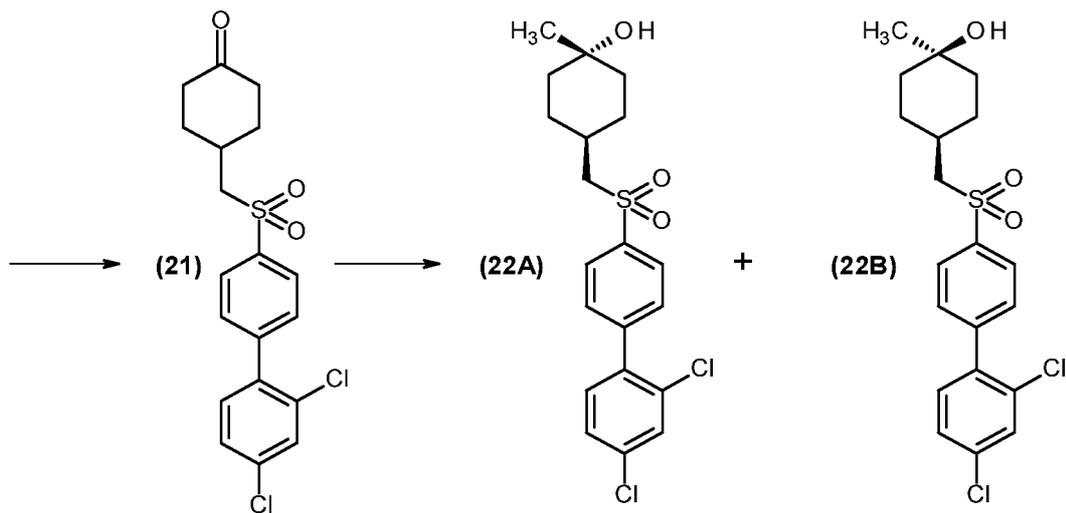
Согласно другому подходу бромную группу указанного бромида (4) замещают подходящим биарилтиолат-анионом (например, из 4-(2,4-дихлорфенил)бензолтиола (18)) с использованием карбоната цезия (Cs_2CO_3) в качестве основания с получением соответствующего сульфидного производного (19), которое затем окисляют с получением бромфенилсульфона (20) с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*CPBA). Кетон (21) регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением пары изомерных третичных спиртов (22A, 22B), которые затем разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

15

Схема 6

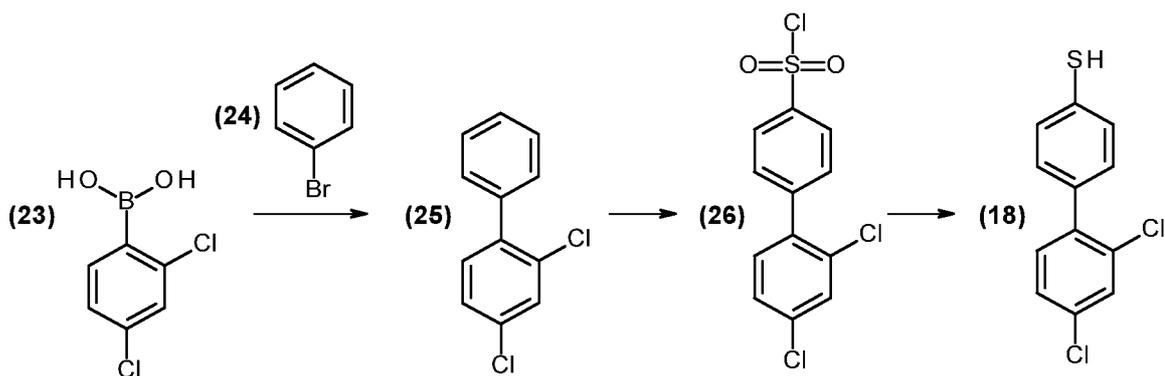




Если соответствующий биарилтиол (например, (18) выше) не доступен для покупки, его можно получить, например, следующим образом. Проводят сочетание подходящей бороновой кислоты (23) с подходящим бромбензолом (24) сочетанием Сузуки. Полученный биарил (25) сульфонируют, используя хлорсульфоновую кислоту (ClSO₃H), с получением соответствующей сульфоновой кислоты, затем проводят взаимодействие между ней и тионилхлоридом (SOCl₂) с получением соответствующего арилсульфонилхлорида (26). Восстановление сульфонилхлорида (26), например, трифенилфосфином (PPh₃), приводит к получению биарилтиольного производного (18).

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

Схема 7



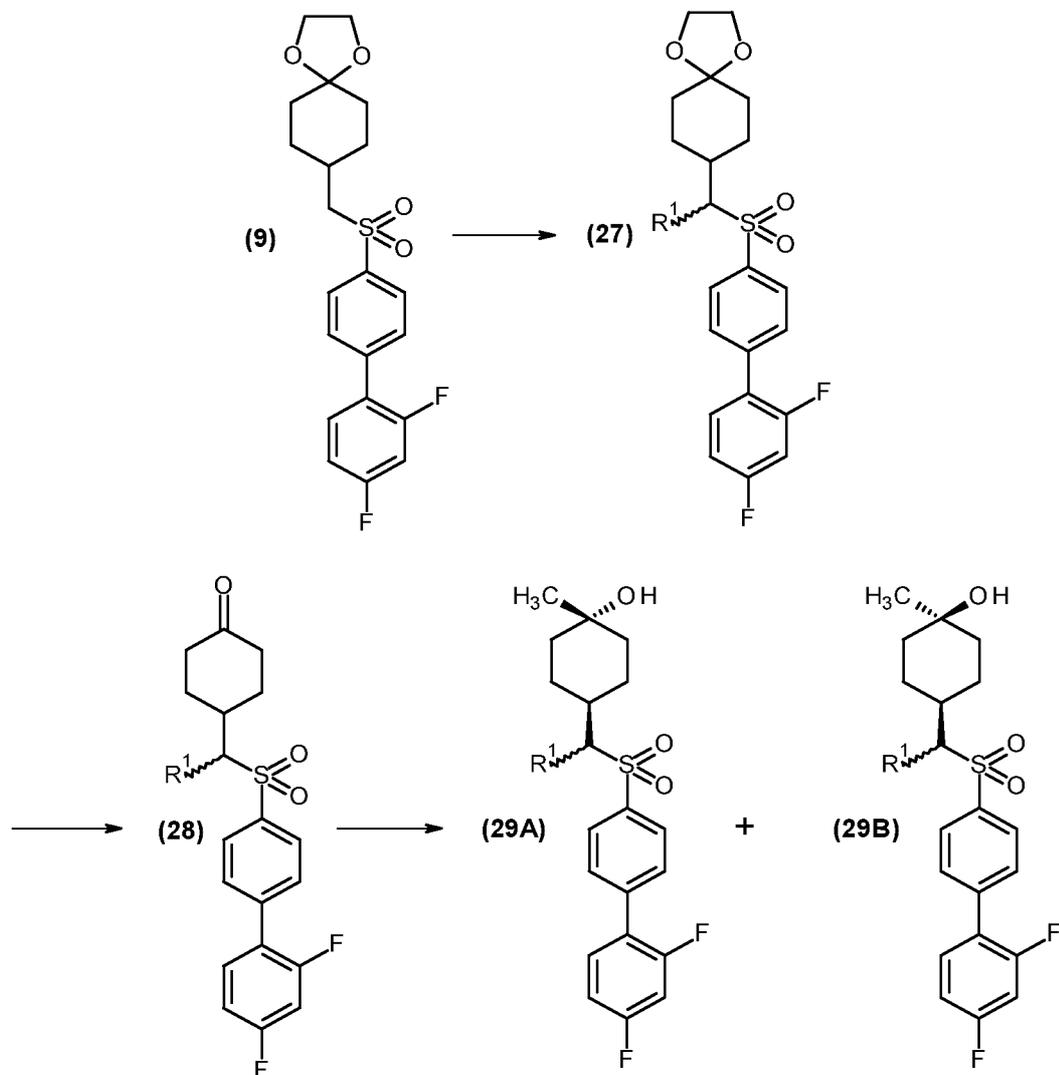
Согласно другому подходу биарилсульфон (9) обрабатывают основанием, например диизопропиламидом лития (LDA), а затем либо фторирующим агентом, например N-фторбензолсульфонимидом (NFSI), либо алкилирующим агентом, например, метилиодидом (MeI), с получением биарилсульфона (27), где R¹ = фтор или R¹ = алкил (например, метил), соответственно. Кетон (28') регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением

изомерных третичных спиртов (**29A**, **29B**), затем некоторые из них или все разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

5

Схема 8



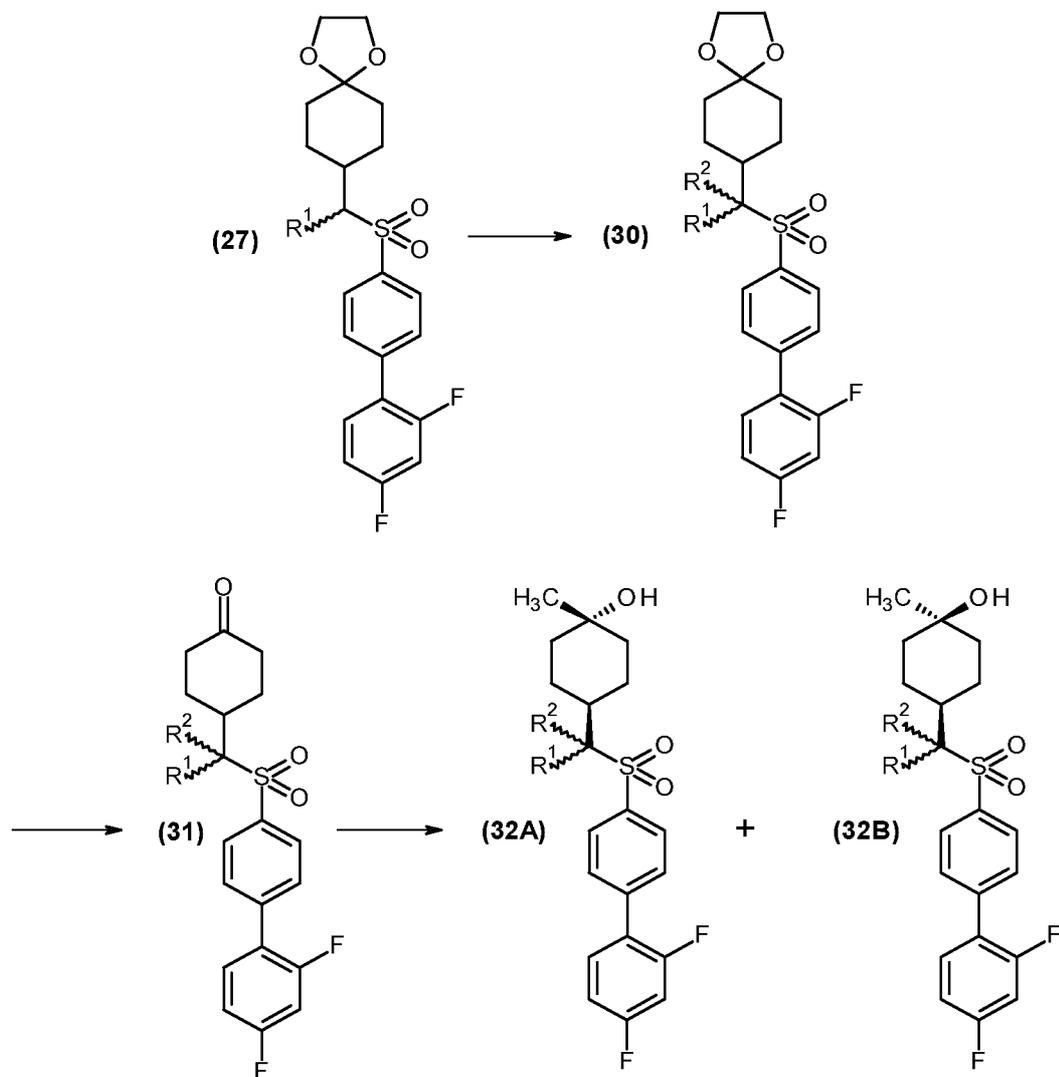
- 10 Дополнительно указанный биарилсульфон (**27**) можно обработать основанием, например, LDA, а затем либо фторирующим агентом, например, NFSI, либо алкилирующим агентом, например, MeI, с получением биарилсульфона (**30**), где R² = фтор или R² = алкил (например, метил), соответственно. Таким способом могут быть получены соединения, в которых R¹ и R² различны (например, F и Me; Me и Et и т.д.).
- 15 Кетон (**31'**) регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением изомерных третичных спиртов (**32A**, **32B**). В случае, когда R¹ и R² одинаковы, пару изомерных третичных спиртов разделяют

с помощью препаративной ВЭЖХ. В случае, когда R^1 и R^2 различны, некоторые или все изомерные третичные спирты разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

5

Схема 9



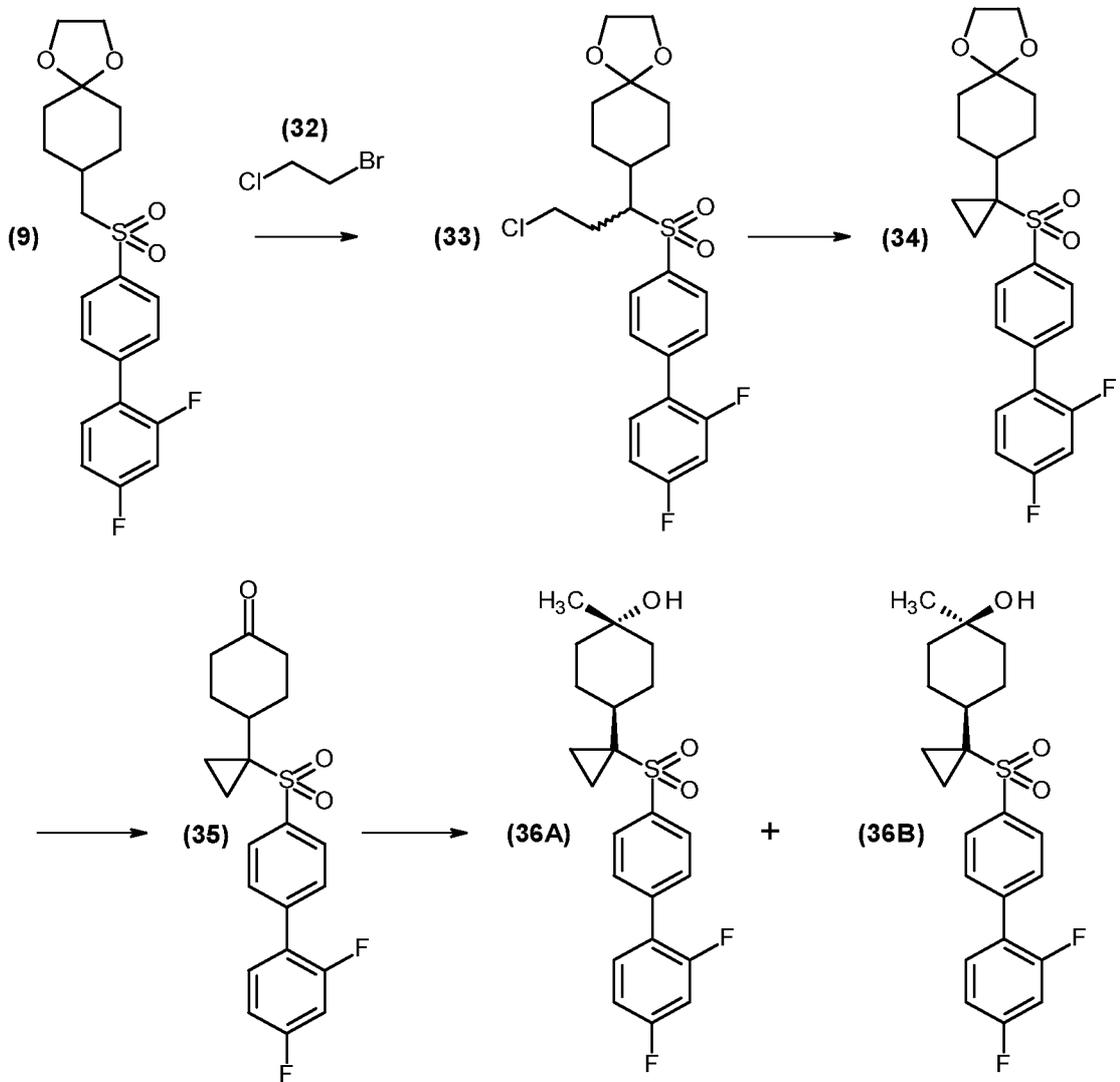
- 10 Альтернативно, биарилсульфон (9) обрабатывают основанием, например, LDA, а затем алканом, дигалогенированным на концах молекулы, например, 1-бром-2-хлорэтаном (32). Полученный биарилсульфон (33) обрабатывают вторым эквивалентом основания, например, LDA, с получением биарилсульфона (34), в котором R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное кольцо,
- 15 например, циклопропильное кольцо. Кетон (35) регенерируют путем снятия защиты с использованием разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl), а затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с получением пары

изомерных третичных спиртов (**36А**, **36В**), которые затем разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

5

Схема 10



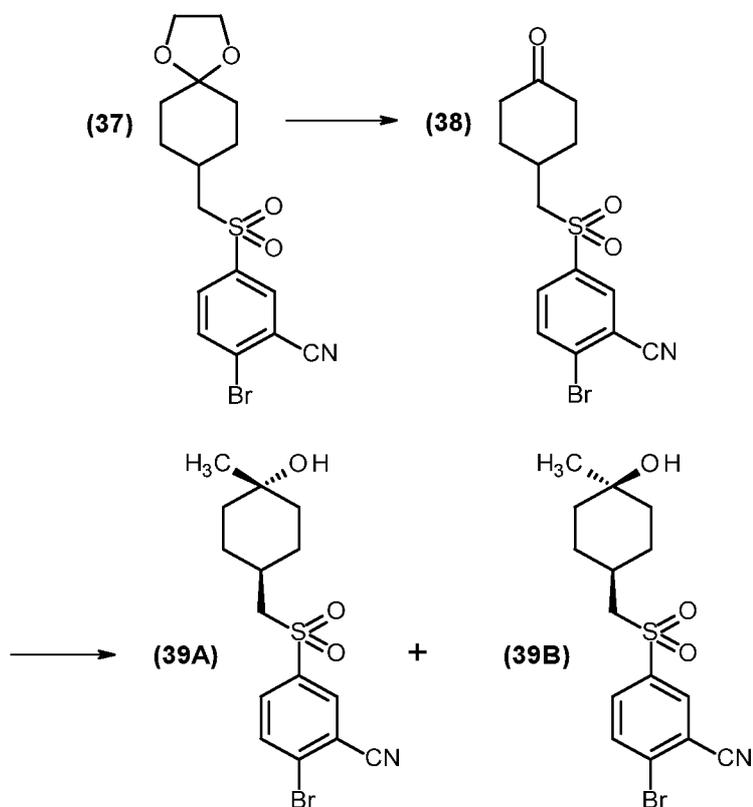
В другом подходе с бром-моноарилсульфона (**37**) (другим примером является **(7)**) снимают защиту с помощью разбавленного водного раствора соляной кислоты (HCl) с получением соответствующего кетона (**38**), который затем подвергают взаимодействию с метилмагнийбромидом (MeMgBr) с образованием пары изомерных третичных спиртов (**39А**, **39В**). Затем проводят сочетание этих спиртов с подходящим ароматическим сложным эфиром бороновой кислоты (**8**) с использованием катализа переходными металлами, например, при помощи тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$), с получением соответствующей пары изомерных третичных спиртов (**40А**, **40Б**). Затем эти изомеры разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ.

10

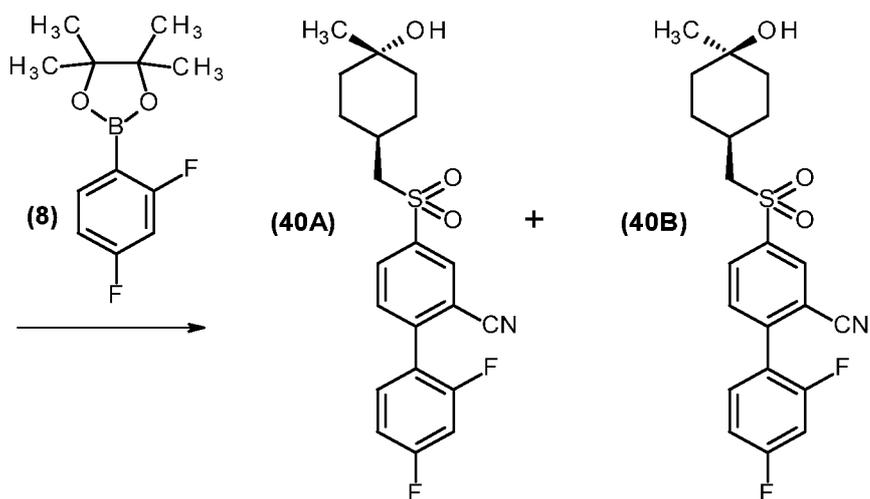
15

Этот подход проиллюстрирован на следующей схеме.

Схема 11



5



- 10 Эти и/или другие хорошо известные способы можно модифицировать и/или адаптировать известным образом, чтобы облегчить синтез дополнительных соединений, описанных в настоящем документе. См., например:

Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations,
2nd Edition (Wiley) 2010. Ed. R.C.Larock. ISBN: 978-1-118-03758-4.

Comprehensive Organic Synthesis, 2nd Edition (Elsevier) 2014. Editor in Chiefs P. Knochel, G.A. Molander. eBook ISBN: 9780080977430. Вариант в твердом переплете, ISBN: 9780080977423.

5 *Science of Synthesis: Cross Coupling and Heck-Type Reactions*, Workbench Edition (Thieme) 2013. Ed. G. Molander, J.P. Wolfe, Mats Larhed. ISBN 9783131734112.

Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition (Wiley) 2006. P.G.M. Wuts, T.W. Greene. Печатный вариант, ISBN: 9780471697541. Online ISBN: 9780470053485.

10 *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (Wiley). Online ISBN: 9780470842898. DOI: 10.1002/047084289X.

Organic Reactions: Electrophilic Fluorination with N-F Reagents (Wiley) 2008. J. Baudoux, D. Cahard. DOI: 10.1002/0471264180.or069.02.

Композиции

15

Один аспект настоящего изобретения относится к композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей соединение СНМSА, описанное в настоящем документе, и носитель, разбавитель или вспомогательное вещество (например, фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное

20 вещество).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция дополнительно содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4) дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе.

25

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему смешивание соединения СНМSА, описанного в настоящем документе, и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества (например, фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества).

30

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения композиции (например, фармацевтической композиции), включающему смешивание соединения СНМSА, описанного в настоящем документе; одного или более (например, 1, 2, 3, 4) дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе; и носителя, разбавителя или вспомогательного вещества (например, фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества).

35

Применение

Соединения CHMSA, описанные в настоящем документе, полезны, например, при
лечении расстройств (например, заболеваний), включая, например, расстройства
5 (например, заболевания), описанные в настоящем документе.

Применение в способах терапии

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению CHMSA, как описано в
10 настоящем документе, для применения в способе лечения организма человека или
животного посредством терапии, например, для применения в способе лечения
расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению CHMSA, описанному в
15 настоящем документе, в комбинации с одним или более (например, 1, 2, 3, 4)
дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе,
для применения в способе лечения организма человека или животного посредством
терапии, например, для применения в способе лечения расстройства (например,
заболевания), описанного в настоящем документе.

20

Применение для производства лекарственных средств

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения CHMSA,
как описано в настоящем документе, для производства лекарственного средства для
25 лечения, например, лечения расстройства (например, заболевания), описанного в
настоящем документе.

В одном варианте реализации указанное лекарственное средство содержит соединение
CHMSA.

30

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения CHMSA,
описанного в настоящем документе, и одного или более (например, 1, 2, 3, 4)
дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе, для
производства лекарственного средства для лечения, например, лечения расстройства
35 (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лекарственное средство содержит соединение CHMSA и один или более (например, 1, 2, 3, 4) дополнительных терапевтических агентов.

5 Способы лечения

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, например, расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе, включающему введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения CHMSA, описанного в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, например, расстройства (например, заболевания), как описано в настоящем документе, включающему введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения CHMSA, как описано в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, и одного или более (например, 1, 2, 3, 4) дополнительных терапевтических агентов, как описано в настоящем документе, предпочтительно в форме фармацевтической композиции.

20

Состояния, подлежащие лечению: расстройства, связанные с изменениями клеточного метаболизма

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение расстройства, связанного с изменениями клеточного метаболизма.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение расстройства, при котором нарушается регуляция клеточного метаболизма.

30

Примеры таких расстройств включают многие из описанных ниже, включая, например, аутоиммунное/воспалительное расстройство; рак и расстройство, опосредованное остеокластами.

35

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, эозинофильного лейкоза,

глиобластомы, меланомы, рака яичника, резистентного к химиотерапии рака, резистентного к лучевой терапии рака, воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), аутоиммунного гепатита или гнойного гидраденита.

Состояния, подлежащие лечению: аутоиммунные/воспалительные расстройства

10

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение аутоиммунного/воспалительного расстройства.

15

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение аутоиммунного расстройства.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение воспалительного расстройства.

20

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; системной красной волчанки; волчаночного нефрита;

25

системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); гнойного гидраденита; аутоиммунного гепатита; увеита; фиброза легких;

30

неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); неалкогольного стеатогепатита (НАСГ); аллергического заболевания (включая, например, атопию, аллергический ринит, атопический дерматит, анафилаксию, аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический гастроэнтерит, гиперчувствительный пневмонит); аллергии; диабета I типа; ревматической лихорадки; глютеновой болезни; энцефалита; оофорита;

35

первичного билиарного цирроза; инсулинорезистентного диабета; аутоиммунной недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона); аутоиммунного оофорита; аутоиммунного орхита; аутоиммунной гемолитической анемии; пароксизмальной холодовой гемоглобинурии; болезни Бехчета; аутоиммунной тромбоцитопении;

аутоиммунной нейтропении; злокачественной анемии; врождённой апластической анемии; аутоиммунной коагулопатии; миастении гравис; аутоиммунного полиневрита; пемфигуса; ревматического кардита; синдрома Гудпасчера; посткардиотомического синдрома; полимиозита; дерматомиозита; синдрома раздраженного кишечника; панкреатита; гастрита, красного плоского лишая; гиперчувствительности замедленного типа; хронического воспаления легких; легочного альвеолита; легочной гранулемы; воспаления десен; заболевания эндодонта; заболевания пародонта; гиперчувствительного пневмонита; сенной лихорадки; анафилаксии; кожной аллергии; крапивницы; подагры; поликистоза почек; криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS); синдрома Макл-Уэллса; синдрома Гийена-Барре; хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии; отторжения органа или трансплантата; хронического отторжения аллотрансплантата; острого или хронического заболевания «трансплантат против хозяина»; дерматита; атопического дерматомиозита; болезни Грейвса; аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото);

5

10

15

пузырчатки; васкулитного синдрома; опосредованного иммунными комплексами васкулита; бронхита; кистозного фиброза; пневмонии; отека легких; легочной эмболии; саркоидоза; гипертонии; эмфиземы; дыхательной недостаточности; острого респираторного дистресс-синдрома; болезни BENTA или полимиозита.

20

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный

25

идиопатический артрит); псориаза; системной красной волчанки; волчаночного нефрита; системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); гнойного гидраденита; аутоиммунного гепатита; увеита; фиброза легких;

30

неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: воспалительного артрита (включая, например,

35

ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный идиопатический артрит).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение псориаза; псориатического артрита; системной красной волчанки; волчаночного нефрита; системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); гнойного гидраденита; аутоиммунного гепатита; увеита; фиброза легких; неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

10

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; системную красную волчанку; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; волчаночного нефрита; системного склероза; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона или рассеянного склероза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение воспалительного артрита.

20

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение ревматоидного артрита.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение псориатического артрита.

25

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение системной красной волчанки.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение ювенильного идиопатического артрита.

30

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение псориаза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение волчаночного нефрита.

35

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение системного склероза.

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение воспалительного заболевания кишечника.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение язвенного колита.

10 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение болезни Крона.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рассеянного склероза.

15

Состояния, подлежащие лечению: рак

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака.

20

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение множественной миеломы; лимфомы; лейкоза; карциномы или саркомы.

25 *Множественная миелома:*

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение множественной миеломы.

30 *Лимфома:*

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение лимфомы.

35 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение лимфомы Ходжкина; неходжкинской лимфомы; лимфоцитарной лимфомы; гранулоцитарной лимфомы; моноцитарной лимфомы; диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL); лимфомы из клеток

мантии (ЛКМ); фолликулярной лимфомы (ФЛ); лимфомы, связанной с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT); лимфомы маргинальной зоны; Т-клеточной лимфомы; лимфомы маргинальной зоны или лимфомы Беркитта.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение лимфоцитарной лимфомы; гранулоцитарной лимфомы; моноцитарной лимфомы или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).
- 10 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

Лейкоз:

- 15 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение лейкоза.

- В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ); острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ); лимфобластного Т-клеточного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ); волосатоклеточного лейкоза; острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза; острого эозинофильного лейкоза; иммунобластного крупноклеточного лейкоза; мегакариобластного лейкоза;
- 20 острого мегакариоцитарного лейкоза; промиелоцитарного лейкоза; эритролейкоза или плазмоцитомы.

- В одном варианте реализации указанного изобретения указанное лечение представляет собой лечение: хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ); острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ); лимфобластного Т-клеточного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) или острого эозинофильного лейкоза.
- 30

- В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).
- 35

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ).

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение лимфобластного Т-клеточного лейкоза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ).

10

Карцинома:

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение карциномы.

15

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака полости рта или глотки (включая, например, рак губы, языка, рта, гортани, глотки, слюнной железы, слизистой оболочки рта); рака пищевода; рака желудка; рака тонкой кишки; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака протоков печени; рака желчных путей; рака поджелудочной железы; рака костей; рака соединительной ткани; рака кожи; рака шейки матки; рака матки; рак тела матки; рака эндометрия; рака вульвы; рака влагалища; рака яичек; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника; рака уретры; рака уха; рака глаза; глиомы; рака спинного мозга; рака центральной нервной системы; рака периферической нервной системы; менингеального рака; рака щитовидной железы; аденокарциномы; астроцитомы; слуховой невромы; анапластической астроцитомы; базально-клеточной карциномы; бластоглиомы; хориокарциномы; хордомы; краниофарингиомы; кожной меланомы; цистаденокарциномы; эмбриональной карциномы; эпендимомы; эпителиальной карциномы; рака желудка; рака мочеполовых путей; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи; гемангиобластомы; гепатоклеточной карциномы, почечно-клеточной карциномы (ПКР); гепатомы; крупноклеточной карциномы; медуллярной карциномы щитовидной железы; медуллобластомы; менигиомы, мезотелиомы; миеломы; нейробластомы; олигодендроглиомы; эпителиального рака яичника; папиллярной карциномы; папиллярной аденокарциномы; параганглиомы; опухоли паращитовидной железы; феохромоцитомы; пинеаломы; плазмоцитомы; ретинобластомы; карциномы сальных

35

желез; семиномы; меланомы; плоскоклеточной карциномы; карциномы потовых желез; синовиомы; рака щитовидной железы; увеальной меланомы или опухоли Вильмса.

5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака желудка; рака поджелудочной железы; рака костей; рака кожи; рака шейки матки; рака матки; рака эндометрия; рака яичек; рака мочевого пузыря; рака почки; рака глаза; рака
10 печени; глиомы; рака щитовидной железы; аденокарциномы; астроцитомы; слуховой невромы; анапластической астроцитомы; кожной меланомы; рака желудка; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи; гепатоцеллюлярной карциномы; почечно-клеточной карциномы (ПКР); меланомы или плоскоклеточного рака.

15 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака поджелудочной железы; рака костей; рака печени; мультиформной глиобластомы; рака
20 головы и шеи или меланомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение меланомы.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение мультиформной глиобластомы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака молочной железы.

30

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака предстательной железы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение
35 представляет собой лечение рака костей.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака поджелудочной железы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака головы и шеи.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого).

- 10 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака яичника.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рака печени.

- 15 *Саркома:*

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение саркомы.

- 20 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение опухоли Аскина; гроздевидной саркомы; хондросаркомы; эндотелиосаркомы; саркомы Юинга; злокачественной гемагиоэндотелиомы; злокачественной шванномы; остеосаркомы; стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST); миксосаркомы; альвеолярной саркомы мягких тканей; ангиосаркомы;
- 25 листовидной цистосаркомы; дерматофибросаркомы; десмоидной опухоли; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; внескелетной хондросаркомы; остеосаркомы; фибросаркомы; гемагиоперицитомы; гемангиосаркомы; саркомы Капоши; лейомиосаркомы; липосаркомы; лимфангиосаркомы; лимфангиоэндотелиосаркомы; лимфосаркомы; злокачественной опухоли оболочки периферических нервов;
- 30 нейрофибросаркомы; плексиформной фиброгистиоцитарной опухоли; рабдомиосаркомы или синовиальной саркомы.

Рак, устойчивый к лечению:

- 35 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: устойчивого к лечению рака (включая, например, резистентный к химиотерапии рак и резистентный к лучевой терапии рак); метастатического рака; метастазов или рецидивирующего рака.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: резистентного к химиотерапии рака (включая, например, резистентные к химиотерапии множественную миелому, лимфому, лейкоз, карциному и саркому).
- 10 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: резистентного к лучевой терапии рака (включая, например, резистентные к лучевой терапии множественную миелому, лимфому, лейкоз, карциному и саркому).
- 15 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение метастатического рака.
- 20 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение рецидивирующего рака.
- 25 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для: предотвращения, снижения или преодоления устойчивости к лучевой терапии или химиотерапии (например, из-за изменений клеточного метаболизма); предотвращения или уменьшения инвазии опухоли; предотвращения или уменьшения метастазирования опухоли; улучшения действия противоопухолевых агентов и/или усиления действия иммуномодуляторов.
- 30 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для: предотвращения, снижения или преодоления устойчивости к лучевой терапии.
- 35 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для: предотвращения или уменьшения инвазии опухоли или метастазирования опухоли; улучшения действия противоопухолевых агентов и/или усиления действия иммуномодуляторов.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для: улучшения действия противоопухолевых агентов и/или усиления действия иммуномодуляторов.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для: улучшения действия иммуномодуляторов.

Состояния, подлежащие лечению: заболевания, опосредованные остеокластами

- 10 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: расстройства, опосредованного остеокластами.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: ревматоидного артрита; остеопороза; болезни Педжета; 15 остеопетроза; остеоартрита; эктопического костеобразования; потери костной массы, связанной с эндометриозом; неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль или метастазы, включая, например, рак кости; остеосаркому или остеому); связанное с раком заболевание костей (включая, например, метастатическое заболевание костей, связанное, например, с раком молочной железы, раком легкого, раком предстательной 20 железы или множественной миеломой; изменения минерализации и плотности костей, связанные с раком, включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком); метастазов в кости (включая, например, остеолитические метастазы в кости); гиперкальциемии (включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком; гиперкальциемию, вызванную состояниями, связанными с повышенной резорбцией 25 кости (включая, например, гиперкальциемию, вызванную интоксикацией витамином D, первичным или третичным гиперпаратиреозом, иммобилизацией или саркоидозом); или асептического расшатывания протезных имплантатов (например, искусственных суставов, например, коленей, бедер и т.д.).

- 30 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: ревматоидного артрита; остеопороза; неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль или метастазы, включая, например, рак костей; остеосаркому или остеому); связанного с раком заболевания костей (включая, 35 например, метастатическое заболевание костей, связанное, например, с раком молочной железы, раком легкого, раком предстательной железы или множественной миеломой; изменения минерализации и плотности костей, связанные с раком, включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком); или метастазов в кости (включая, например, остеолитические метастазы в кости).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение ревматоидного артрита.

- 5 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение остеопороза.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль
10 или метастазы, и включая, например, рак кости; остеосаркому или остеому).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: рака костей; остеосаркомы или остеомы.

- 15 В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: связанного с раком заболевания костей (включая, например, метастатическое заболевание костей, связанное, например, с раком молочной железы, раком легкого, раком предстательной железы или множественной миеломой; изменения минерализации и плотности костей, связанные с раком, включая
20 например, гиперкальциемию, связанную с раком).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение метастазов в кости.

25 Лечение

Термин «лечение», используемый в настоящем документе в контексте лечения состояния, обычно относится к лечению и терапии человека или животного (например, при применении в ветеринарии), при которых достигается некоторый желаемый
30 терапевтический эффект, например, торможение прогрессирования состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, остановку в скорости прогрессирования, облегчение симптомов состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры (например, профилактика). Например, термин «лечение» также охватывает применение у
35 пациентов, у которых состояние еще не развилось, но которые подвержены риску его развития.

Например, лечение воспаления включает профилактику воспаления, снижение частоты воспаления, уменьшение тяжести воспаления, облегчение симптомов воспаления и т.д.

5 Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего описания относится к тому количеству соединения, материала, композиции или лекарственной формы, содержащей соединение, которое эффективно для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, обладает разумным соотношением риск/польза при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

10 Комбинированная терапия

Термин «лечение» включает комбинированные методы лечения и терапии, в которых два или более метода лечения или терапии комбинируют, например, последовательно или одновременно. Например, соединения, описанные в настоящем документе, также
15 можно применять в комбинированной терапии, например, в сочетании с другими агентами, например, противовоспалительными агентами и т.д. Примеры лечения и терапии включают химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, антитела (например, как в иммунотерапии), пролекарства (например, как в фотодинамической терапии, GDEPT, ADEPT и т.д.); хирургию; лучевую
20 терапию, фотодинамическую терапию, генную терапию и контролируемые диеты.

Один аспект настоящего изобретения относится к описанному в настоящем документе соединению в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

25

Конкретная комбинация будет выбрана по усмотрению врача, который выберет дозировку, используя свои общие знания и режимы введения доз, известные квалифицированному практикующему врачу.

30 Агенты (т.е. соединение, описанное в настоящем документе, плюс один или более других агентов) можно вводить одновременно или последовательно, и их можно вводить в индивидуально меняющихся схемах доз и разными путями. Например, при последовательном введении агенты можно вводить с близкими интервалами (например, в течение периода 5-10 минут) или с более длительными интервалами (например, с
35 интервалом в 1, 2, 3, 4 или более часов или с еще более длительными интервалами, если это необходимо), причем точный режим введения доз соизмеряется со свойствами терапевтического агента (агентов).

Агенты (т.е. соединение, описанное в настоящем документе, плюс один или более других агентов) могут совместно быть частью одной лекарственной формы, или, альтернативно, отдельные агенты могут быть приготовлены в виде отдельных составов и представлены совместно в форме набора, необязательно с инструкциями по
5 применению.

Прочее применение

Описанные в настоящем документе соединения CHMSA также можно применять в качестве части *анализа in vitro*, например, для того, чтобы определить, вероятно ли, что
10 лечение рассматриваемым соединением принесет пользу пациенту-кандидату.

Описанные в настоящем документе соединения CHMSA также можно применять в качестве стандарта, например, в анализе для идентификации других соединений,
15 других противовоспалительных агентов и т.д.

Наборы

Один аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему (а) соединение
20 CHMSA, описанное в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение CHMSA, как описано в настоящем документе, например, предпочтительно предоставленное в подходящем контейнере и/или с подходящей упаковкой; и (b) инструкции по применению, например, письменные инструкции о том, как вводить указанные соединение или композицию.

25

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный набор дополнительно содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4) дополнительных терапевтических агентов, описанных в настоящем документе.

30 Письменные инструкции могут также включать список показаний, подходящим лечением которых является активный ингредиент.

Пути введения

35 Соединение CHMSA или фармацевтическую композицию, содержащую соединение CHMSA, можно вводить субъекту любым удобным путем введения, системно/периферически или местно (т.е. в месте желаемого действия).

Пути введения включают пероральный (например, прием внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (включая, например, патч, пластырь и т.д.); трансмукозальный (включая, например, патч, пластырь и т.д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея, капель, распылителя или устройства для доставки сухого порошка); 5 глазной (например, с помощью глазных капель); ингаляционный (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, включая подкожные, 10 внутривенные, внутримышечные, внутримышечные, внутривенные, внутриартериальные, внутрисердечные, интратекальные, интраспинальные, интракапсулярные, субкапсулярные, внутриглазные, внутрибрюшинные, интратрахеальные, внутривенные, внутрисуставные, субарахноидальные и внутригрудные; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

15

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения путь введения представляет собой пероральный путь введения (например, прием внутрь).

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения путь введения представляет собой парентеральный путь введения (например, при помощи 20 инъекции).

Субъект/пациент

Субъект/пациент может представлять собой хордовое, позвоночное, млекопитающее, 25 плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбата), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), представителя мышинных (например, мышь), зайцеобразных (например, кролика), птиц (например, птицу), псовых (например, собаку), кошачьих (например, кошку), лошадиных (например, лошадь), свинообразных (например, свинью), овечьих (например, овцу), крупный рогатый скот (например, 30 корову), примата, обезьяну (например, мартышковых или человекообразную обезьяну), представителя мартышковых (например, игрунку, павиана), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутанга, гиббона) или человека. Кроме того, субъект/пациент может быть любой из форм своего развития, например, плод.

35 В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанный субъект/пациент представляет собой человека.

Составы

Хотя соединение CHMSA можно вводить отдельно, предпочтительно предоставлять его в виде фармацевтического состава (например, композиции, препарата, лекарственного средства), содержащего по меньшей мере одно соединение CHMSA, описанное в настоящем документе, совместно с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области, включая фармацевтически приемлемые носители, разбавители, вспомогательные вещества, адъюванты, наполнители, буферы, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества, стабилизаторы, солубилизаторы, поверхностно-активные вещества (например, смачивающие агенты), маскирующие агенты, красители, ароматизаторы и подсластители. Указанный состав может дополнительно содержать другие активные агенты, например другие терапевтические или профилактические агенты.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, как определено в настоящем документе, и способам получения фармацевтической композиции, включающим смешивание по меньшей мере одного соединения CHMSA, описанного в данном документе, с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, носителями, разбавителями, вспомогательными веществами и т.д. Если состав представлен в виде дискретных единиц (например, таблеток и т.д.), каждая единица содержит заранее определенное количество (дозировку) соединения.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, материалам, композициям, лекарственным формам и т.д., которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями субъекта (например, человека) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем и осложнений, и которые обладают разумным соотношением риск/польза. Каждый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество и т.д. также должны быть «приемлемыми», т.е. совместимыми с другими ингредиентами состава.

Подходящие носители, разбавители, вспомогательные вещества и т.д. можно найти в стандартных фармацевтических текстах, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005.

Составы могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Такие способы включают стадию объединения соединения с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, 5 составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения с носителями (например, жидкими носителями, тонкоизмельченным твердым носителем и т.д.), с последующим формованием продукта при необходимости.

Состав может быть приготовлен для обеспечения быстрого или медленного высвобождения; немедленного, отсроченного, рассчитанного по времени или замедленного высвобождения; или их комбинации. 10

Составы также могут быть подходящим образом представлены в форме жидкостей, растворов (например, водных, неводных), суспензий (например, водных, неводных), 15 эмульсий (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), эликсиров, сиропов, лекарственной каши, жидкостей для полоскания рта, капель, таблеток (включая, например, таблетки с покрытием), гранул, порошков, леденцов, пастилок, капсул (включая, например, твердые и мягкие желатиновые капсулы), крахмальных облаток, пилюль, ампул, болюсов, суппозиториев, пессариев, настоек, гелей, паст, мазей, 20 кремов, лосьонов, масел, пен, спреев, мелкодисперсных аэрозолей или аэрозолей.

Составы могут быть подходящим образом представлены в виде патча, липкого пластыря, повязки, перевязочного средства или тому подобного, пропитанных одним или более соединениями и необязательно одним или более другими фармацевтически 25 приемлемыми ингредиентами, включая, например, усилители проникновения, проницаемости и абсорбции. Составы также могут быть подходящим образом представлены в форме депо или резервуара.

Соединение может быть растворено, суспензировано или смешано с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами. Соединение может быть 30 представлено в виде липосом или других микрочастиц, которые предназначены для нацеливания соединения, например, на компоненты крови или один или более органов.

Составы, подходящие для перорального введения (например, прием внутрь), включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, 35 неводные), эмульсии (например, «масло в воде», «вода в масле»), эликсиры, сиропы, лекарственные каши, таблетки, гранулы, порошки, капсулы, облатки, пилюли, ампулы, болюсы.

Составы, подходящие для буккального введения, включают жидкости для полоскания рта, леденцы, пастилки, а также патчи, липкие пластыри, депо и резервуары. Леденцы обычно содержат соединение в ароматизированной основе, обычно сахарозе и гуммиарабике или трагаканте. Пастилки обычно содержат соединение в инертной матрице, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик. Жидкости для полоскания рта обычно содержат соединение в подходящем жидком носителе.

10

Составы, подходящие для сублингвального введения, включают таблетки, леденцы, пастилки, капсулы и пилюли.

Составы, подходящие для перорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), жидкости для полоскания рта, леденцы, пастилки, а также патчи, липкие пластыри, депо и резервуары.

20

Составы, подходящие для неперорального трансмукозального введения, включают жидкости, растворы (например, водные, неводные), суспензии (например, водные, неводные), эмульсии (например, типа «масло в воде», «вода в масле»), суппозитории, пессарии, гели, пасты, мази, кремы, лосьоны, масла, а также патчи, липкие пластыри, депо и резервуары.

25

Составы, подходящие для трансдермального введения, включают гели, пасты, мази, кремы, лосьоны и масла, а также патчи, липкие пластыри, повязки, перевязочный материал, депо и резервуары.

30

Таблетки можно изготовить обычными способами, например, прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящем устройстве соединения в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного с одним или более связующими (например, повидоном, желатином, гуммиарабиком, сорбитом, трагакантом, гидроксипропилметилцеллюлозой); наполнителями или разбавителями (например, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, гидрофосфатом кальция); смазывающими веществами (например, стеаратом магния, тальком, диоксидом кремния); разрыхлителями (например, крахмалгликолятом натрия, поперечно-сшитым повидоном, поперечно-сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозой); поверхностно-активными веществами или диспергирующими или смачивающими агентами (например, лаурилсульфатом натрия); консервантами (например, метиловым эфиром пара-гидроксibenзойной кислоты,

35

пропиловым эфиром пара-гидроксibenзойной кислоты, сорбиновой кислотой); ароматизаторами, усилителями вкуса и подсластителями. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящем устройстве смеси указанного порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

5 Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь насечки и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них соединения с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения. Таблетки необязательно могут содержать покрытие, например, модифицирующие высвобождение, например, энтеросолюбильное покрытие, обеспечивающее высвобождение в частях кишечника, отличных от желудка.

Мази обычно готовят из соединения и парафиновой или смешивающейся с водой мазевой основы.

15

Кремы обычно готовят из соединения и основы крема «масло-в-воде». При необходимости водная фаза кремовой основы может включать, например, по крайней мере 30% вес/вес многоатомного спирта, т.е., спирта, содержащего две или более гидроксильные группы, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль и их смесей. Составы для местного применения могут при необходимости включать соединение, которое усиливает проникновение или поглощение соединения через кожу или другие пораженные области. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

25

Эмульсии обычно готовят из соединения и масляной фазы, которая необязательно может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент), или она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или как с жиром, так и с маслом. Предпочтительно гидрофильный эмульгатор включают вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Предпочтительно также включать как масло, так и жир. Совместно эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) образуют так называемый эмульгирующий воск, а воск совместно с маслом и/или жиром образуют так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу состава в виде крема.

35

Подходящие эмульгенты и стабилизаторы эмульсии включают Твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел или жиров для композиции основан на достижении

желаемых косметических свойств, поскольку растворимость соединения в большинстве масел, которые, вероятно, будут использоваться в композициях фармацевтических эмульсий, может быть очень низкой. Крем должен быть предпочтительно нежирным, не пачкающим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать

5 утечки из тюбиков или других контейнеров. Могут быть использованы неразветвленные или разветвленные моно-или двухосновные алкиловые сложные эфиры, такие как диизоадипат, изоцетил стеарат, пропиленгликоль диэфира жирных кислот кокосового масла, изопропилмирикат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь жирных спиртовых эфиров с разветвленными цепями,

10 известная как Crodamol CAP, при этом последние три являются предпочтительными эфирами. Они могут быть использованы по отдельности или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно могут быть использованы липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

15 Составы, подходящие для интраназального введения, где носитель представляет собой жидкость, включают, например, назальный спрей, назальные капли или составы для аэрозольного введения с помощью небулайзера, включают водные или масляные растворы соединения.

20 Составы, подходящие для назального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, включают составы в форме грубого порошка с размером частиц, например, в диапазоне от примерно 20 до примерно 500 микрон, который вводят тем же способом, которым потребляют нюхательный табак, т.е. порошок, находящийся в

25 контейнере, удерживают близко к носу и быстро вдыхают через носовой проход.

Составы, подходящие для ингаляционного введения (например, при помощи ингаляционной или инсуффляционной терапии), включают составы, которые доставляются в виде аэрозольного спрея из герметичной упаковки с использованием

30 подходящего пропеллента, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

Составы, подходящие для глазного введения, включают глазные капли, в которых соединение растворено или суспензировано в подходящем носителе, особенно в

35 водном растворителе для соединения.

Составы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, натуральные или

отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы, например, масло какао или салицилат; или в виде раствора или суспензии для лечения клизмой.

5 Составы, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиториях, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к указанному соединению носители, известные в данной области техники как подходящие.

10 Составы, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции), включают водные или неводные, изотонические, апиrogenные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых соединение растворено, суспендировано или представлено в каком-либо ином виде (например, в липосомах или других микрочастицах). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферы, 15 консерванты, стабилизаторы, бактериостатические агенты, суспендирующие агенты, загустители и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью (или другой соответствующей жидкостью организма) предполагаемого получателя. Примеры вспомогательных веществ включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и тому подобное. Примеры подходящих изотонических 20 носителей для использования в таких составах включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера или раствор Рингера с лактатом. Обычно концентрация соединения в жидкости составляет от примерно 1 нг/мл до примерно 10 мкг/мл, например, от примерно 10 нг/мл до примерно 1 мкг/мл. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых запечатанных контейнерах, например герметичных 25 ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, когда требуется только добавление стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема растворы и суспензии для инъекций можно 30 приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Дозировка

35 Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозировки соединений CHMSA и композиций, содержащих соединения CHMSA, могут варьироваться от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозировки обычно включает балансирование уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения CHMSA, путь

- введения, время введения, скорость выведения соединения CHMSA, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании, тяжесть состояния, а также вид, пол, возраст, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез
- 5 пациента. Количество соединения CHMSA и способ введения остаются в конечном итоге на усмотрение врача, ветеринара или лечащего персонала, хотя обычно дозировка будет выбрана так, чтобы получить локальные концентрации в месте действия, которые позволяют достичь желаемого эффекта, не вызывая существенного вредного воздействия или вредных побочных эффектов.
- 10 Введение можно осуществлять одной дозой, непрерывно или периодически (например, разделенными дозами с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки для введения хорошо известны специалистам в данной области техники и будут
- 15 варьироваться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевой клетки (клеток), подвергаемой лечению, и субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может быть выполнено с таким уровнем дозы и схемы, которые выберет лечащий врач, ветеринар или лечащий персонал.
- 20 В целом, подходящая доза соединения CHMSA находится в диапазоне от примерно 10 мкг до примерно 20 мг (более обычно от примерно 100 мкг до примерно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или подобное, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактическая масса,
- 25 которую нужно использовать, пропорционально увеличивается.

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Акронимы и аббревиатуры

- 5 водн.: водный
B₂pin₂: бис(пинаколато)диборан
ДХМ: дихлорметан
DEA: диэтиламин
ДМФА: диметилформаид
- 10 ДМСО: диметилсульфоксид
Экв.: эквивалент
ИЭР: ионизация электрораспылением
EtOAc: этилацетат
ПИД: пламенно-ионизационный детектор
- 15 ГХ: газовая хроматография
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография
КОAc: ацетат калия
ЛАН: литийалюминийгидрид
ЖХМС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
- 20 LiAlH₄: алюмогидрид лития
m-CPBA: *мета*-хлорпероксибензойная кислота
m/z: отношение массы к заряду
MeOH: метанол
NaN: гидрид натрия
- 25 ЯМР: ядерный магнитный резонанс (спектроскопия)
p-TSA: *пара*-толуолсульфоновая кислота
PdCl₂(PPh₃)₂: бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd(dppf)Cl₂: (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II)
Pd(Ph₃)₄: тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
- 30 PPh₃: трифенилфосфин
КТ: комнатная температура
СКЖ: сверхкритическая жидкостная хроматография
ТФК: трифторуксусная кислота
TFAA: трифторуксусный ангидрид
- 35 Tf₂O: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
ТГФ: тетрагидрофуран
ТСХ: тонкослойная хроматография
TRP: трифенилфосфин

Аналитическая ВЭЖХ

5 Определение характеристик конечных соединений аналитической ВЭЖХ проводили следующим образом:

Колонка: X-select CSH C18, 4,6 мм x 150 мм, внутренний диаметр 3,5 мкм.

Объем впрыска: 5 мкл.

Скорость потока: 1 мл/мин.

10 Растворители:

A: 0,1% муравьиной кислоты в воде: ацетонитрил (95: 5).

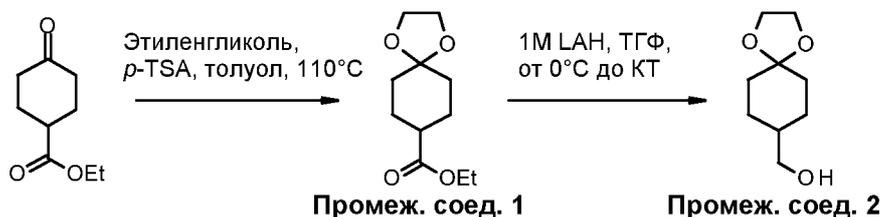
B: ацетонитрил.

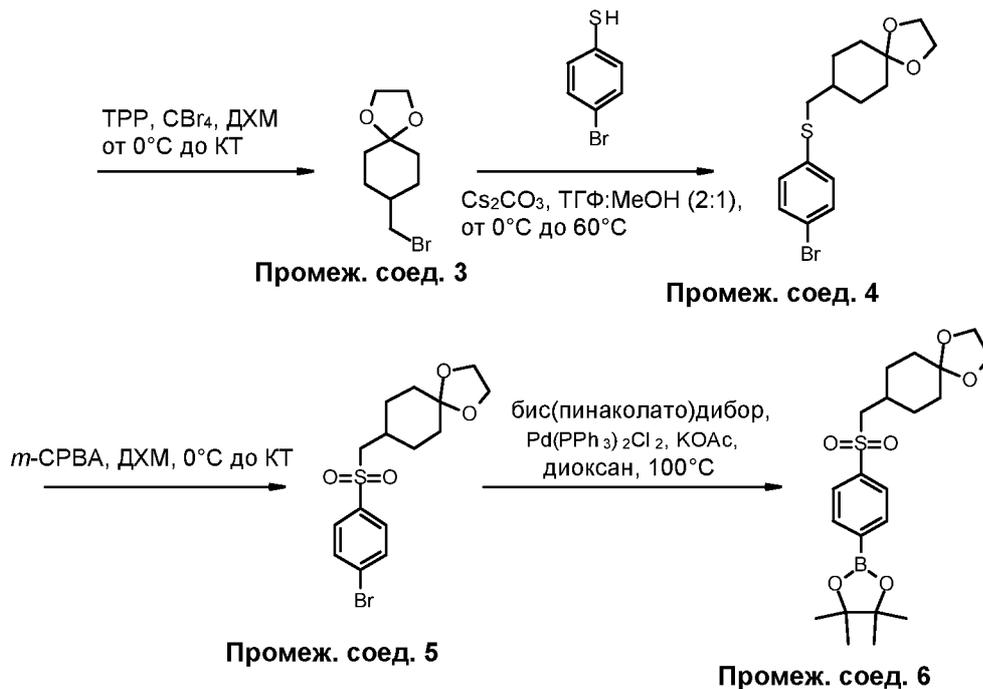
Градиент (B% линейно увеличивается от 1 до 8 минут):

15

Градиент		
Время (мин)	A%	B%
0	95	5
1	95	5
8	0	100
12	0	100
14	95	5
18	95	5

СХЕМА СИНТЕЗА 1

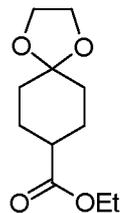




Промежуточное соединение 1

5

Этил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

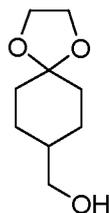


К перемешиваемому раствору этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (40,00 г, 235,00 ммоль) в толуоле (400 мл), добавляли этиленгликоль (16,05 г, 258,50 ммоль) и *l*-толуолсульфоновую кислоту (моногидрат) (0,45 г, 2,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали на аппарате Дина-Старка при температуре 110 °С в течение 18 ч при непрерывном удалении воды. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 1** (48,32 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

Промежуточное соединение 2

(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метанол



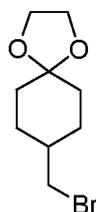
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 1** этил-1,4-
5 диоксаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (48,32 г, 225,52 ммоль) в ТГФ (300 мл) медленно добавляли 1М раствор ЛАН (225,52 мл, 225,52 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную
10 смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₄ (240 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали EtOAc (250 мл). От фильтрата отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного**
15 **соединения 2** (33,45 г, неочищенное) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 3,95 (s, 4H), 3,49 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,80 - 1,75 (m, 4H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

20

Промежуточное соединение 3

8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



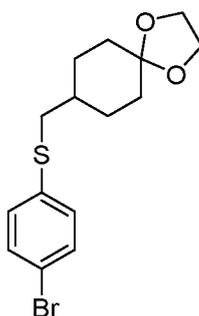
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 2** (1,4-
25 диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метанола (33,45 г, 194,23 ммоль) в ДХМ (400 мл) добавляли трифенилфосфин (50,95 г, 194,23 ммоль), тетрабромид углерода (67,63 г, 203,94 ммоль) при температуре 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в н-гексане]. После
30 завершения реакции реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 150

мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-10% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 3** (35,00 г, 5 77%) в виде бесцветного масла.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 237,10 [M+1]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 4

10 8-(((4-бромфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан

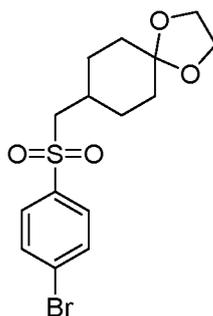


К перемешиваемому раствору 4-бромбензолтиола (11,77 г, 62,26 ммоль) в ТГФ:MeOH (2:1, 150 мл) добавляли Cs₂CO₃ (33,81 г, 103,78 ммоль) при температуре 0 °С и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре 0 °С. К смеси 15 добавляли **промежуточное соединение 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (12,20 г, 51,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане]. После того, как **промежуточное соединение 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан было полностью израсходовано, реакционную 20 смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в воде (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-10% EtOAc в 25 *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 4** (12,00 г, 67%) в виде бесцветного масла.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 343,10 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 5

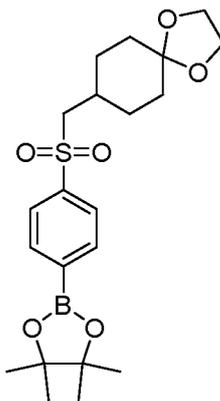
8-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



- К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 4** 8-(((4-бромфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (12,00 г, 34,96 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (~ 60% в воде) (30,16 г, 104,87 ммоль) при температуре 0 °С порциями в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и слои разделяли. Отделенный органический слой охлаждали до температуры 0 °С, медленно добавляли насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 5** (11,00 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета.
- 20 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 377,10 [M+1]^+$ (⁸¹Br).

Промежуточное соединение 6

2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

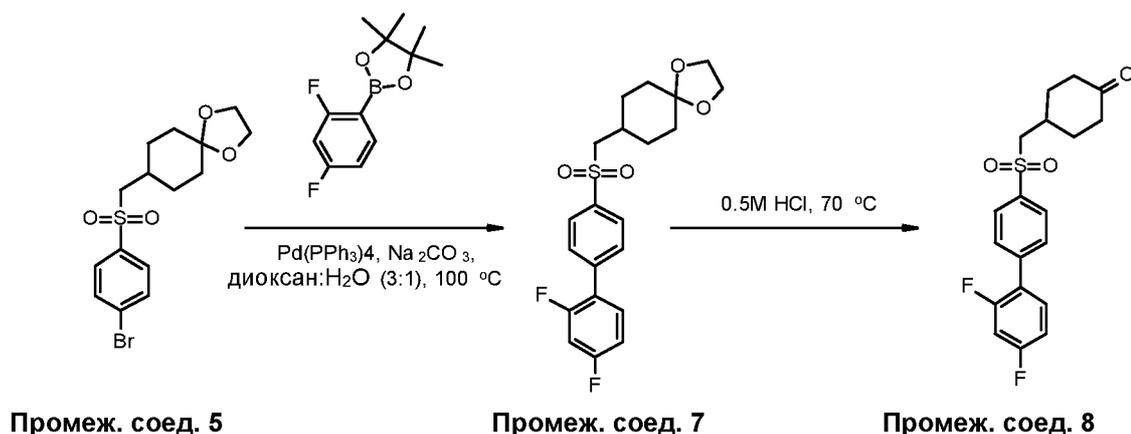


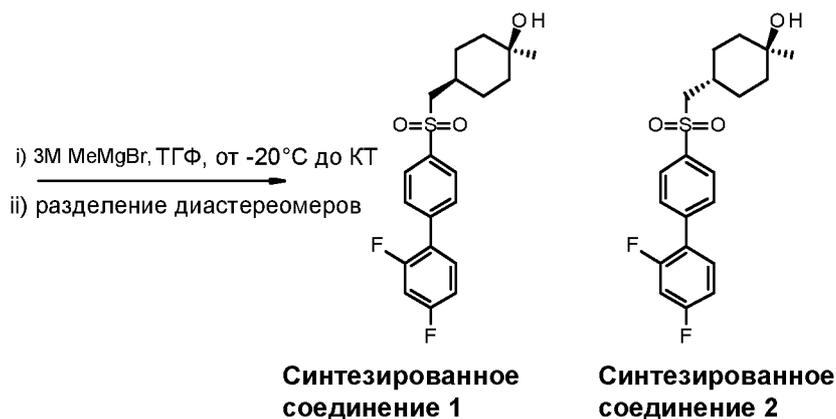
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 5** 8-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (11,00 г, 29,31 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл), добавляли ацетат калия (8,63 г, 87,93 ммоль) и бис(пинаколато)дифторид палладия (9,68 г, 38,10 ммоль) при комнатной температуре, затем
5
реакционную смесь дегазировали с использованием аргона в течение 15 минут. К смеси добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,31 г, 0,44 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью
10
ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в EtOAc (250 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-20% EtOAc в
15
n-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 6** (10,00 г, 81%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 423,30 [M+H]^+$ и $341,10 [M+H]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

20

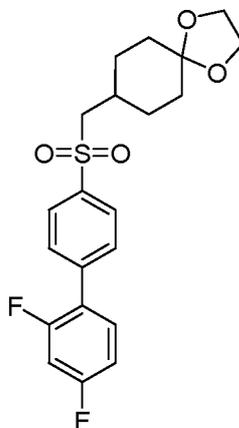
СХЕМА СИНТЕЗА 2





Промежуточное соединение 7

8-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



5

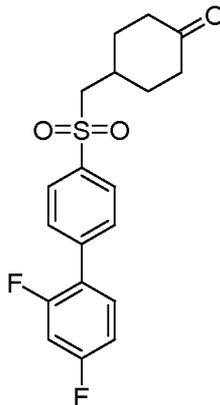
Смесь **промежуточного соединения 5** 8-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (3,0 г, 8,0 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,3 г, 9,6 ммоль) и карбоната натрия (2,5 г, 24 ммоль) в смеси диоксан-вода (3:1, 30 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 30 минут. К смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,9 г, 0,78 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 60% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 100-200 меш) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 7** (2,8 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

20

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 409,20 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8

4-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-он



Промежуточное соединение 7 8-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (2,8 г, 6,9 ммоль) в 0,5 М водном растворе HCl (20 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 1% MeOH в ДХМ]. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора гидроксида натрия, перемешивали в течение 30 минут и экстрагировали 10% MeOH в ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 8** (2,2 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

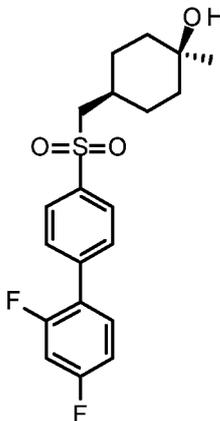
15

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm, 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,85 - 7,81 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,3 - 7,23 (m, 1H), 3,47 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,42 - 2,3 (m, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H).

Синтезированное соединение 1

20 *цис*-4-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол

(CHMSA-04-A)



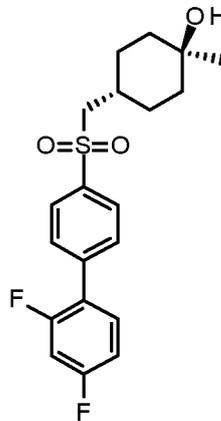
Синтезированное соединение 2

транс-4-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-

ол

(CHMSA-04-B)

5



Раствор **промежуточного соединения 8** 4-(((2',4'-дифтор-(1,1'-бифенил)-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-она (2,70 г, неочищенный) в ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона охлаждали до температуры -20 °С и добавляли к нему по каплям в течение 30 минут 3М метилмагнийбромид (2,96 мл, 8,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5 г материала. 1 г этого неочищенного материала очищали препаративной ВЭЖХ (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное соединение 1** (0,10 г) и **Синтезированное соединение 2** (0,10 г) в виде белых твердых веществ.

20

Метод препаративной ВЭЖХ: Колонка - X-Select CSH 250 мм x 30 мм, 5 мкм; Скорость потока: 30 мл/мин; Длина волны обнаружения: 210-400 нм; Подвижные фазы: А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: Ацетонитрил.

Градиент	
Время (мин)	% В
0,01	10
3,00	10
8,00	50

13,00	65
15,00	65
19,00	70
19,20	100
23,00	100
23,20	10
27,00	10

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 1**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 363,05 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,69 мин. Чистота = 99,5%.

- 5 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,26 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,78 - 1,65 (шир. s, 1H), 1,6 - 1,35 (m, 6H), 1,26 - 1,16 (m, 2H), 1,05 (s, 3H).

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 2**):

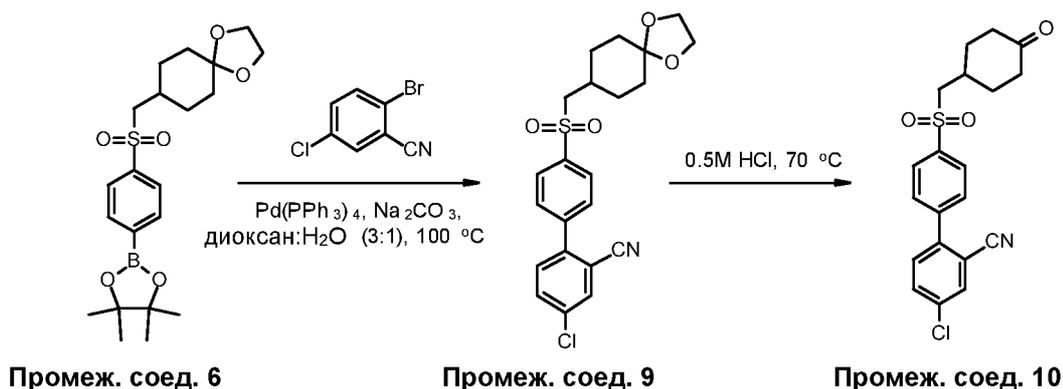
- 10 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 363,0 [M-H_2O+1]^+$.

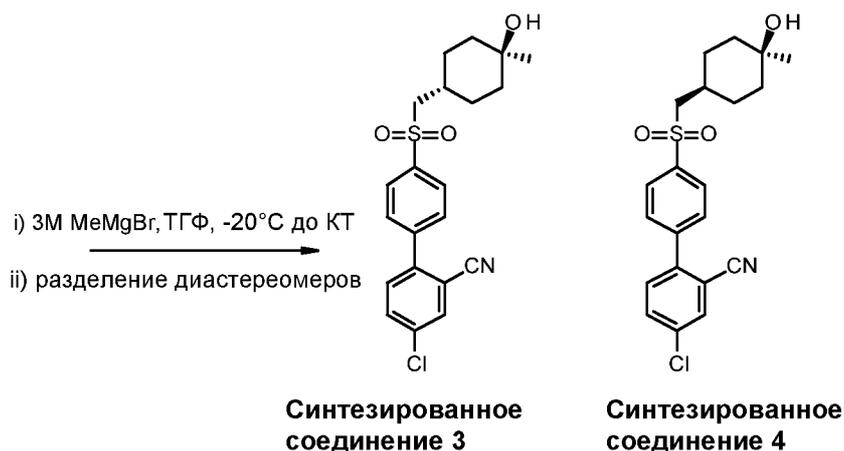
ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,43 мин. Чистота = 98,5%.

- 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,83 - 7,79 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 1,89 - 1,7 (m, 3H), 1,5 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 4H), 1,06 (s, 3H).

15

СХЕМА СИНТЕЗА 3

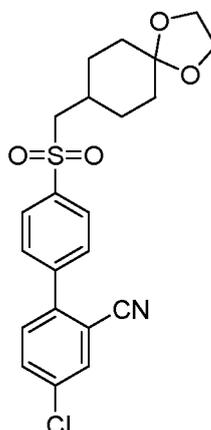




Промежуточное соединение 9

4-хлор-4'-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрил

5

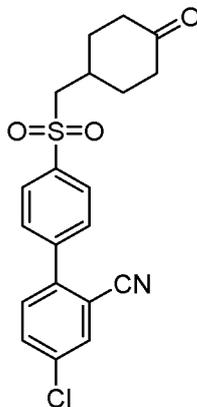


К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 6** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,27 г, 7,7 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1) (40 мл) добавляли карбонат натрия (2,46 г, 23,2 ммоль) с последующим добавлением 2-бром-5-хлорбензонитрила (1,67 г, 7,7 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 20 минут в атмосфере аргона, к ней добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,9 г, 0,78 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали в течение 10 минут. Затем указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100-200 меш) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 9** (3,0 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 432,45[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10

5 4-хлор-4'-((4-оксоциклогексил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрил

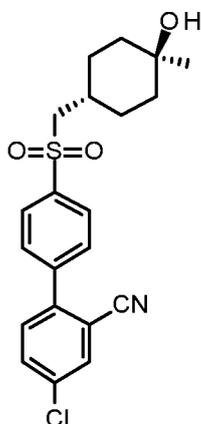


Промежуточное соединение 9 4-хлор-4'-((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрил (3,0 г, 7,0 ммоль) перемешивали в 0,5 М водном растворе HCl (30 мл) при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора гидроксида натрия, перемешивали в течение 30 минут. Продукт экстрагировали 10% MeOH в ДХМ. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 15 указанного в заголовке **промежуточного соединения 10** (2,3 г, неочищенный).

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 388,15 [M+H]^+$.

Синтезированное соединение 3

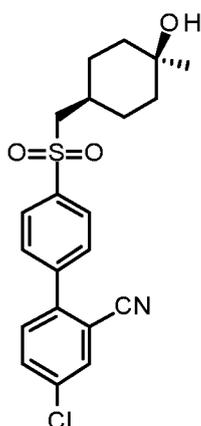
4-хлор-4'-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрил
(CHMSA-10-B)



5

Синтезированное соединение 4

4-хлор-4'-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрил
(CHMSA-10-A)



10

Перемешиваемый раствор **промежуточного соединения 10** 4-хлор-4'-((4-оксоциклогексил)метансульфонил)-(1,1'-бифенил)-2-карбонитрила (2,3 г, неочищенный) в сухом ТГФ в атмосфере аргона охлаждали до температуры -20 °С, и к нему по каплям в течение 30 минут добавляли 3М метилмагнийбромид (2,3 мл, 6,9 ммоль). После завершения добавления реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (см. Подробности ниже) с

20

получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное соединение 3** (0,110 г) и **Синтезированное соединение 4** (0,115 г) в виде белых твердых веществ.

Метод препаративной ВЭЖХ: Колонка - X-Select CSH 250 мм x 30 мм, 5 мкм; Скорость потока: 30 мл/мин; Длина волны обнаружения: 210-400 нм; Подвижные фазы: А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: Ацетонитрил.

Градиент	
Время (мин)	% В
0,01	10
3,00	10
8,00	50
13,00	65
15,00	65
19,00	70
19,20	100
23,00	100
23,20	10
27,00	10

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 3**):

10 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,20 [M+1-H_2O]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,37 мин. Чистота = 99,0%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,22 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,93 (dd, $J = 8,8$ Гц, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 1,9 - 1,8 (m, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 15 4H), 1,05 (s, 3H).

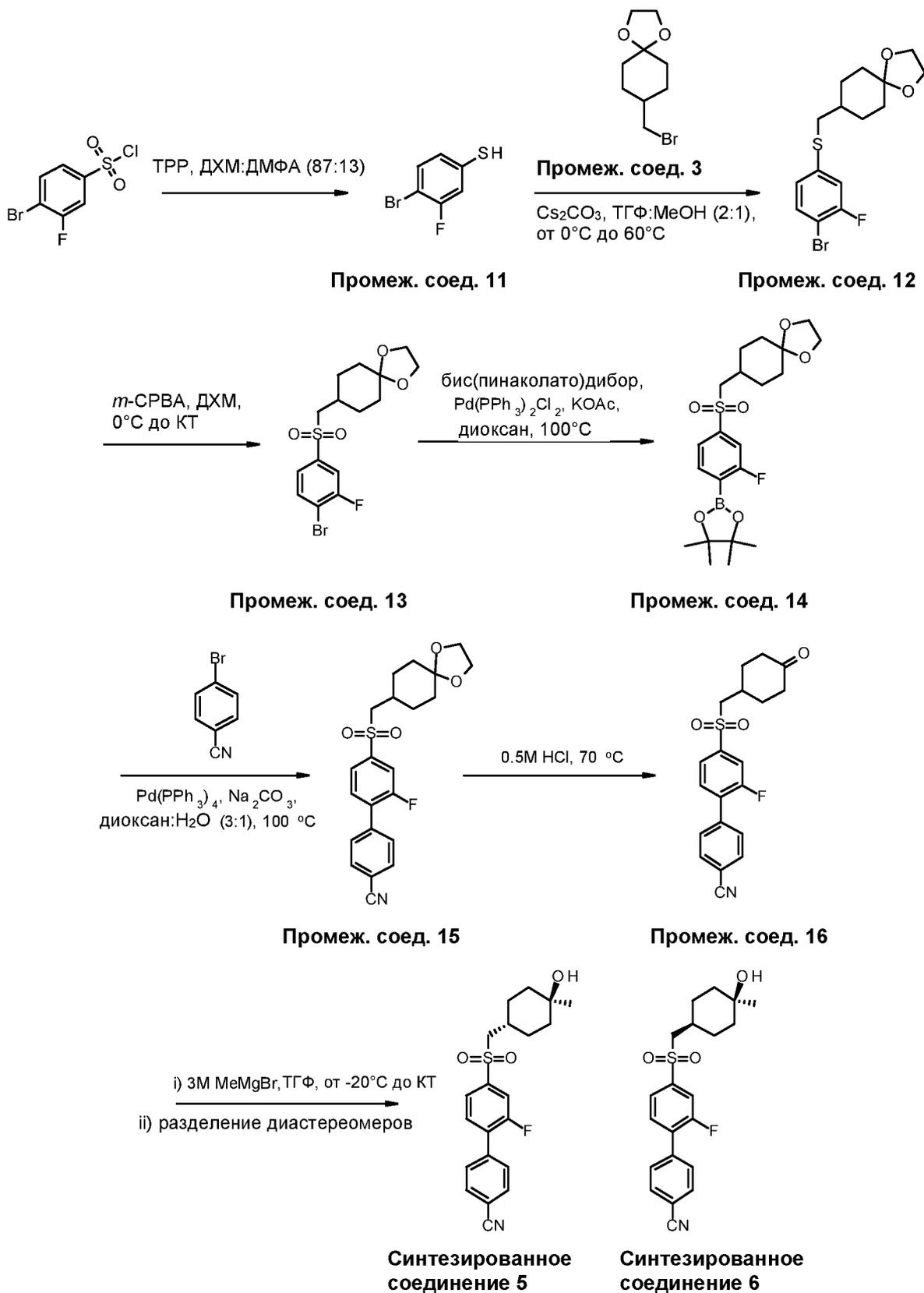
Аналитические данные (**Синтезированное соединение 4**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,05 [M+1-H_2O]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,60 мин. Чистота = 99,8%.

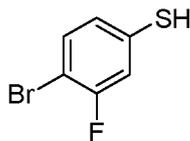
20 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,22 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,92 (dd, $J = 8,4$, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,57 - 1,36 (m, 6H), 1,26 - 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H).

СХЕМА СИНТЕЗА 4



Промежуточное соединение 11

4-бром-3-фторбензолтиол

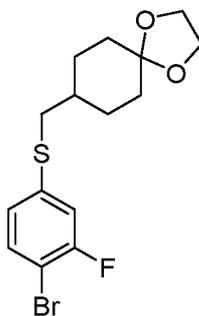


К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (43,16 г, 164,53 ммоль) в ДХМ (200
5 мл) и ДМФА (30 мл), добавляли 4-бром-3-фторбензолсульфонилхлорид (15,00 г, 54,84
ммоль) по каплям при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в
течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина
для ТСХ), 5% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции добавляли 1М водный
10 раствор HCl (150 мл), слои разделяли и органический слой концентрировали при
пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток
растворяли в 1М водн. растворе NaOH (150 мл), полученную суспензию фильтровали
через Celite® и фильтрат промывали Et₂O (2 x 100 мл). Водный слой нейтрализовали
при помощи 1М водного раствора HCl (150 мл) и экстрагировали Et₂O (3 x 150 мл).
15 Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия,
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в
заголовке **промежуточного соединения 11** (7,00 г, неочищенное) в виде бесцветного
масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,03 (dd, J =
20 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 3,52 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12

8-(((4-бром-3-фторфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



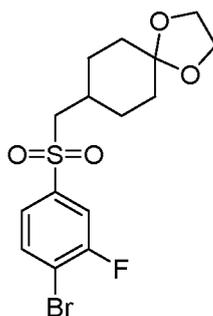
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 11** 4-бром-3-
25 фторбензолтиол (4,23 г, 20,43 ммоль) в ТГФ:MeOH (2:1, 30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (16,64
г, 51,07 ммоль) при температуре 0 ° C, и реакционную смесь перемешивали в течение
20 минут. **Промежуточное соединение 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан
(6,00 г, 25,54 ммоль), растворенное в MeOH:ТГФ (1:1, 15 мл), добавляли по каплям при
30 той же температуре, указанной реакционной смеси давали нагреться до комнатной

температуры, затем нагревали до температуры 60 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 10% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток
5 разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 5% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в
10 заголовке **промежуточного соединения 12** (6,12 г) в виде бесцветного масла.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 361,10 [M+1]^+$ (^{79}Br).

Промежуточное соединение 13

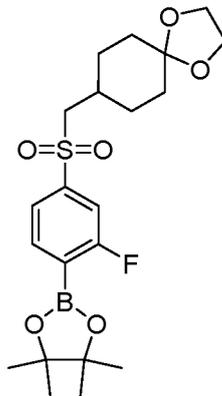
15 8-(((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 12** 8-(((4-бром-3-фторфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (6,10 г, 16,88 ммоль) в ДХМ (50 мл), добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (~ 70% в воде) (10,41 г, 42,21 ммоль) при
20 температуре 0 °С порциями в течение 30 минут, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (70 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Органический слой отделяли, промывали
25 солевым раствором (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 10% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 13** (5,80 г, 87%) в виде бесцветного твердого вещества.
30 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 395,00 [M+1]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 14

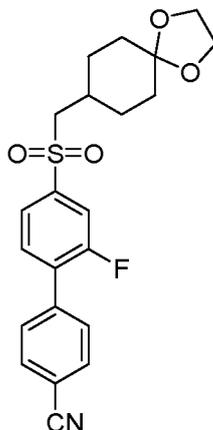
2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



- 5 К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 13** 8-(((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (5,70 г, 14,49 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), добавляли ацетат калия (4,27 г, 43,48 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (4,78 г, 18,84 ммоль) при комнатной температуре и указанную реакционную смесь дегазировали с использованием аргона в течение 15 минут. К смеси добавляли
- 10 дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,15 г, 0,22 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и нагревали при температуре 100 °С в течение 4 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, остаток промывали EtOAc (100 мл) и фильтрат
- 15 концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 14** (7,45 г, неочищенное) в виде черного твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 20 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 359,20 [M+1]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

Промежуточное соединение 15

4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

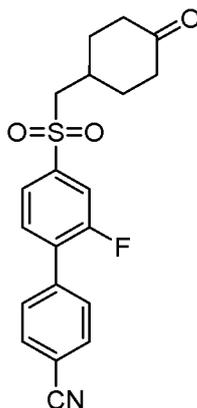


- 5 К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 14** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,00 г, 6,81 ммоль) в смеси диоксан-вода (3:1, 40 мл), добавляли карбонат натрия (2,17 г, 20,44 ммоль) и 4-бромбензонитрил (1,24 г, 6,81 ммоль) и реакцию смесь дегазировали с использованием аргона в течение 20 мин. К смеси
- 10 добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,79 г, 0,68 ммоль), реакцию смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 40% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции указанную реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали
- 15 через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400
- 20 меш, градиент 20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 15** (2,20 г) в виде бесцветного твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 416,00 [M+1]^+$.

Промежуточное соединение 16

2'-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

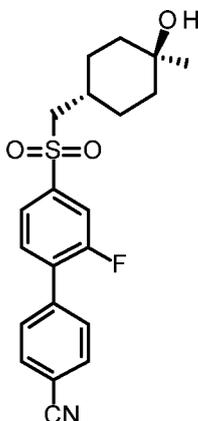


5 Раствор **промежуточного соединения 15** 4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (2,20 г, 5,30 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (25 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH (~ 10 20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 30% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного** 15 **соединения 16** (1,70 г, 86%) в виде беловатого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 372,10 [M+1]^+$.

Синтезированное соединение 5

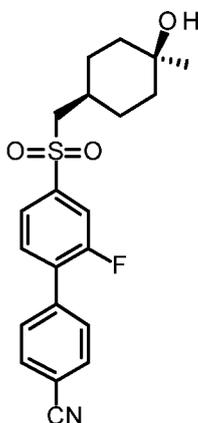
2'-фтор-4'-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-
[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-12-B)



5

Синтезированное соединение 6

2'-фтор-4'-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-
[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-12-A)



10

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 16** 2'-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (1,70 г, 4,58 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), добавляли 3М метилмагнийбромид (1,83 мл, 5,49 ммоль) при температуре -20 °С и реакционную смесь перемешивали при температуре -20 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с

15

20

получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 5** (0,10 г, 6%) и **Синтезированное Соединение 6** (0,18 г, 10%) в виде белых твердых веществ.

5

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 5**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 370,10 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,07 мин. Чистота = 98,65%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 5H), 4,18 (s, 1H), 3,40 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,85 (шир. s, 1H), 1,77 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,18 (m, 4H), 1,06 (s, 3H).

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 6**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 370,10 [M-H_2O+1]^+$.

15 ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,33 мин. Чистота = 99,15%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,01 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 5H), 3,95 (s, 1H), 1,74 (шир. s, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 6H), 1,26 - 1,20 (m, 2H), 1,05 (s, 3H). (2H объединены в пике растворителя).

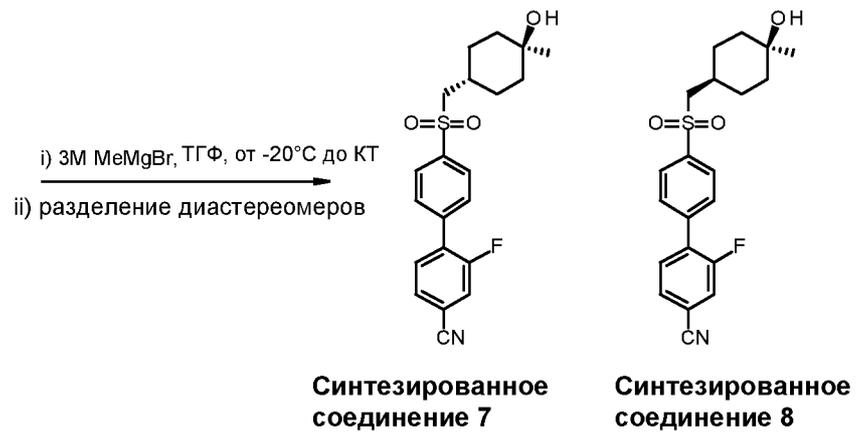
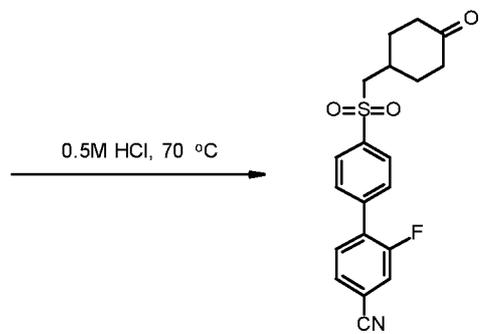
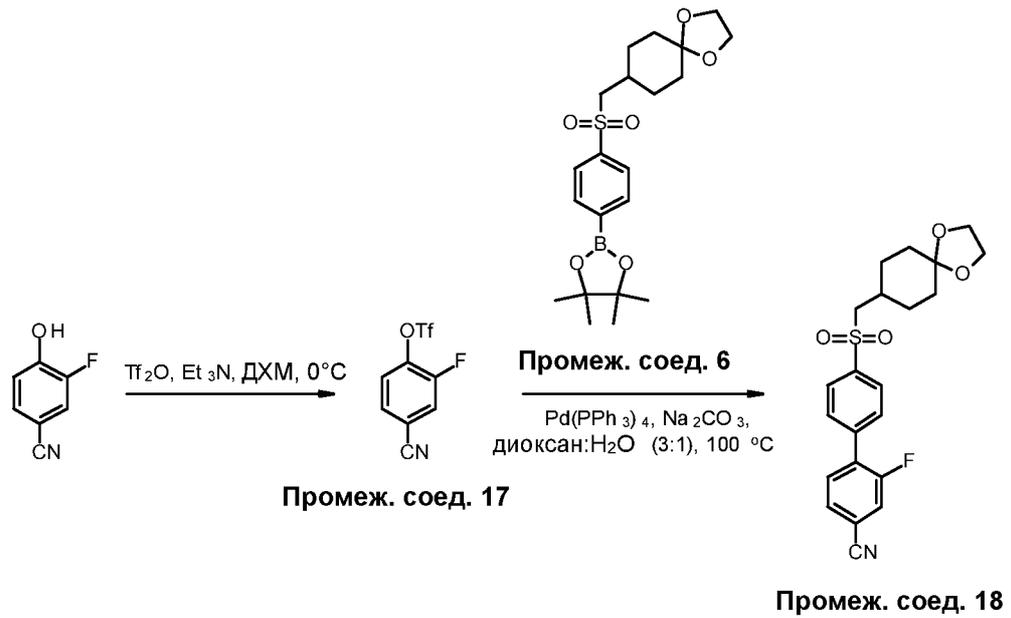
20 Условия СКЖХ:

Подвижные фазы: А: CO_2 ; В: 0,1% NH_3 в MeOH.

Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.

25 Колонка: Chiralpak IA (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 260 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

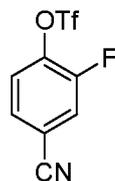
СХЕМА СИНТЕЗА 5



5

Промежуточное соединение 17

4-циано-2-фторфенилтрифторметансульфонат

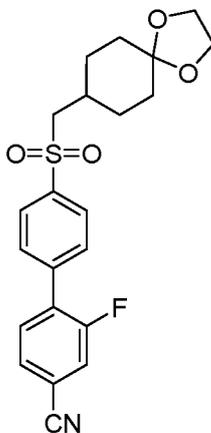


К перемешиваемому раствору 3-фтор-4-гидроксибензонитрила (5,00 г, 36,47 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (10,17 мл, 72,93 ммоль) при температуре 0 °С с последующим добавлением трифлатного ангидрида (7,35 мл, 43,76 ммоль) и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение 30 мин. За ходом
5 реакции следили с помощью ТСХ [(пластинка силикагеля для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (25 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-
10 хроматографией (силикагель 60-120 меш, градиент 1-10% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 17** (7,00 г, 71%) в виде бесцветного масла.

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,35 (dd, *J* = 10,0, 2,0 Гц, 1H),
15 8,02 - 7,94 (m, 2H).

Промежуточное соединение 18

4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-
карбонитрил



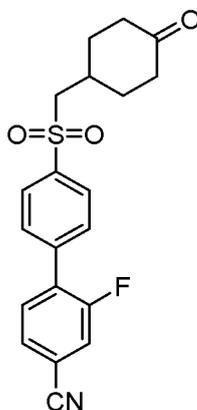
20

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 6** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,50 г, 5,92 ммоль) в смеси диоксан:вода (3:1, 40 мл), добавляли карбонат натрия (1,88 г, 17,76 ммоль), **промежуточное соединение 17** 4-циано-2-
25 фторфенилтрифторметансульфонат (3,20 г, 11,83 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. К смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,68 г, 0,59 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ
30 [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции

- указанную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
- 5 пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-30% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 18** (2,20 г, 89%) в виде твердого вещества беловатого цвета.
- 10 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 416,00 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19

2-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

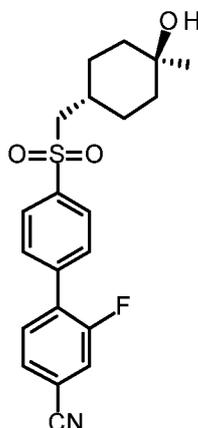


- 15 Раствор **промежуточного соединения 18** 4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (2,20 г, 5,30 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (40 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до
- 20 температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 19** (1,80 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей
- 25 стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 371,80 [M+H]^+$.

Синтезированное соединение 7

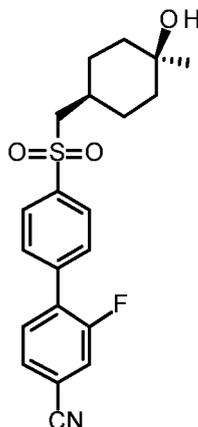
2-фтор-4'-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-
[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-01-B)



5

Синтезированное соединение 8

2-фтор-4'-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-
[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-01-A)



10

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 19** 2-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (1,80 г, 4,85 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл), добавляли 3М метилмагнийбромид (1,94 мл, 5,82 ммоль) при температуре -20 °С, затем указанной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флэш-

20

хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-30% EtOAc в *n*-гексане) с получением 1,00 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 7** (0,16 г, 9%) и **Синтезированное Соединение 8** (0,20 г, 11%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 7**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 370,10$ $[M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 7,94 мин. Чистота = 98,33%.

10 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,07 - 8,03 (m, 3H), 7,89 - 7,82 (m, 4H), 4,19 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,84 (шир. s, 1H), 1,78 - 1,74 (m, 2H), 1,52 - 1,46 (m, 2H), 1,33 - 1,17 (m, 4H), 1,06 (s, 3H) (1H объединен с пиком растворителя).

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 8**):

15 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 370,10$ $[M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,21 мин. Чистота = 98,33%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,07 - 8,03 (m, 3H), 7,90 - 7,82 (m, 4H), 3,95 (s, 1H), 3,28 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,74 (шир. s, 1H), 1,57 - 1,54 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 4H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H).

20

Условия СКЖХ:

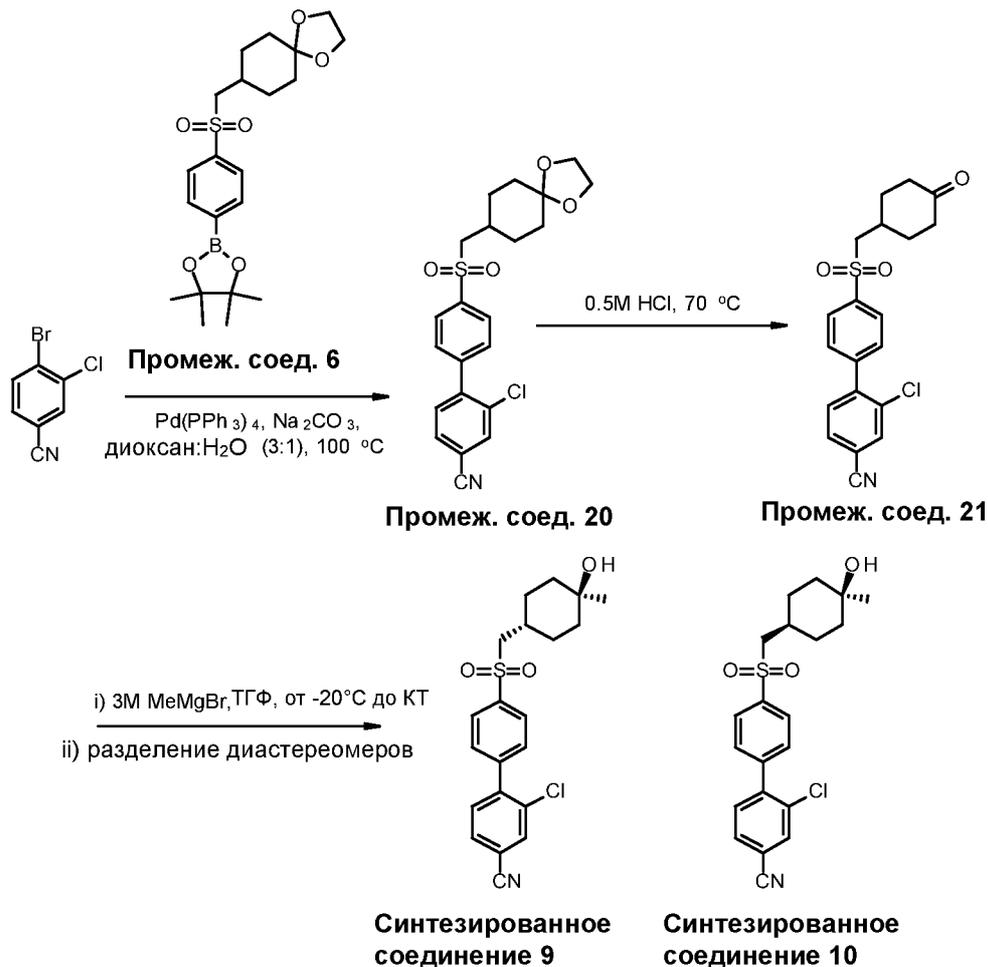
Подвижные фазы: А: CO₂; В: 0,1% NH₃ в MeOH.

Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и

25

удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.
Колонка: Chiralpak IA (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 260 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

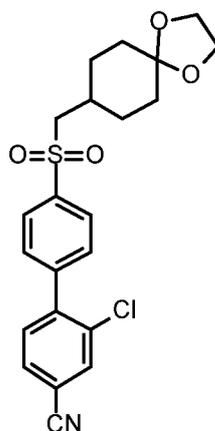
СХЕМА СИНТЕЗА 6



5

Промежуточное соединение 20

4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 6** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,30 г, 7,81 ммоль) в смеси диоксан:вода (3:1, 40 мл) добавляли карбонат натрия (2,48 г, 23,44 ммоль) и 4-бром-3-хлорбензонитрил (1,69 г, 7,81 ммоль) и

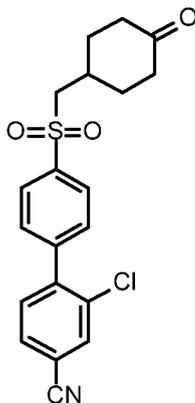
реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. К смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,90 г, 0,78 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 20** (3,00 г, 89%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 432,20 [M+1]^+$.

15

Промежуточное соединение 21

2-хлор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



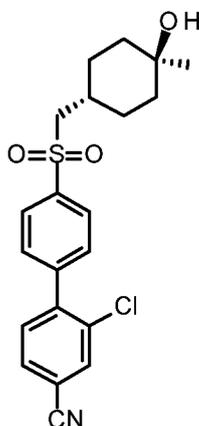
Раствор **промежуточного соединения 20** 4'-(((1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (3,00 г, 6,95 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (40 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растирали с *n*-гексаном с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 21** (2,50 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

30

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 388,20 [M+1]^+$.

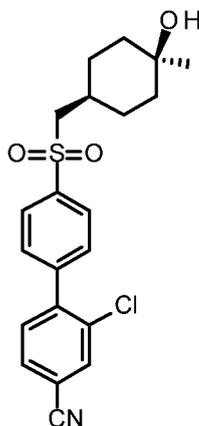
Синтезированное соединение 9

5 2-хлор-4'-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-05-B)



Синтезированное соединение 10

10 2-хлор-4'-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-05-A)



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 21** 2-хлор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (2,50 г, 6,45 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (2,60 мл, 7,73 ммоль) по каплям при температуре -20 °С в течение 30 минут, затем указанной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 40% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного остатка (2 г). Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-30% EtOAc в *n*-гексане) с получением 1,00 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 9** (0,13 г, 5%) и **Синтезированное Соединение 10** (0,20 г, 8%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**синтезированное соединение 9**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,10 [M-H_2O+1]^+$.

10 ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,12 мин. Чистота = 99,66%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,25 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 2H), 7,96 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,34 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,85 (шир. s, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 4H), 1,05 (s, 3H).

15

Аналитические данные (**синтезированное соединение 9**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,15 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,38 мин. Чистота = 98,48%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,24 (шир. s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,28 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,75 (шир. s, 1H), 1,56 - 1,39 (m, 6H), 1,25 - 1,19 (m, 2H), 1,05 (s, 3H).

20

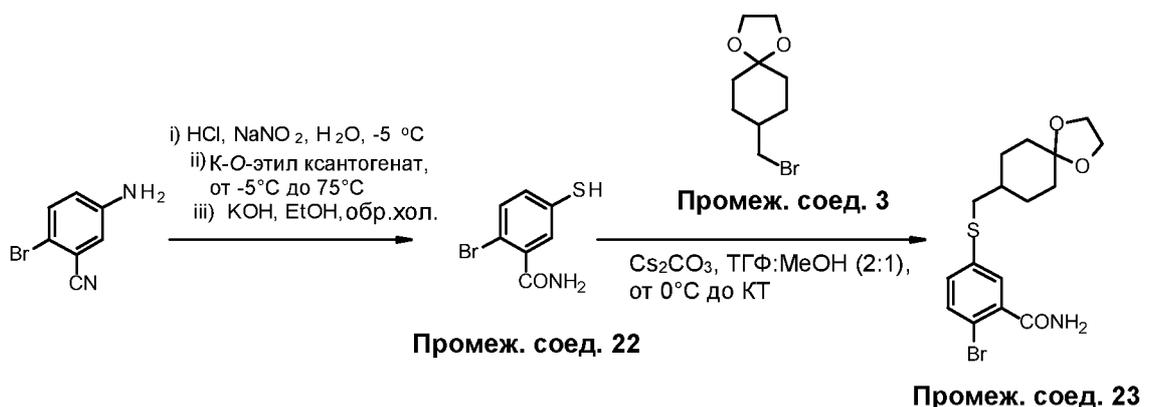
Условия СКЖХ:

Подвижные фазы: А: CO₂; В: 0,1% NH₃ в MeOH.

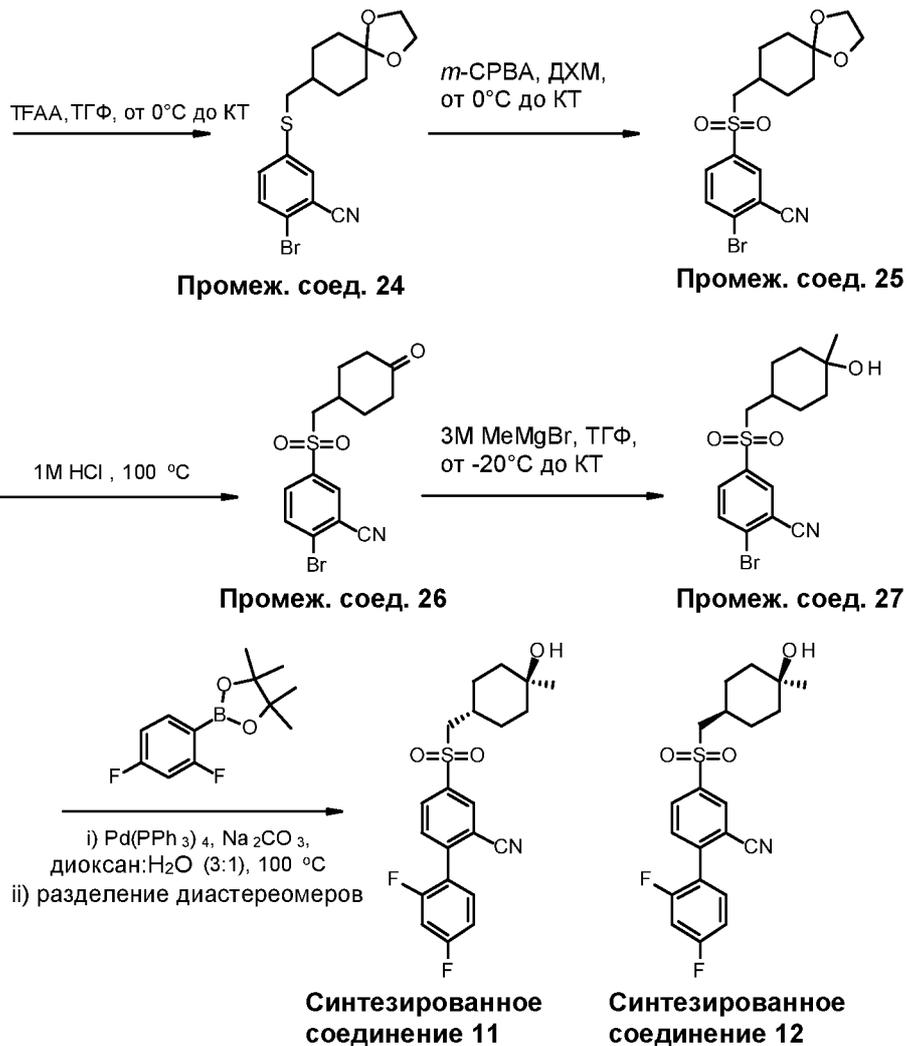
25 Градиент: Изократический режим: 30% В.

Колонка: Chiralpak IA (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 256 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

СХЕМА СИНТЕЗА 7



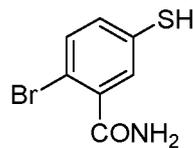
30



5

Промежуточное соединение 22

2-бром-5-меркаптобензамид



К суспензии 5-амино-2-бромбензонитрила (4,00 г, 20,30 ммоль) в концентрированной HCl (5,50 мл) и льду (10 г) добавляли NaNO₂ (1,46 г, 21,11 ммоль) и H₂O (10 мл) при температуре 5 °С, и полученную реакционную смесь добавляли к раствору О-этилксантогената калия (6,51 г, 40,60 ммоль) в H₂O (10 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 75 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, рН доводили до 8 с помощью 5% раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали Et₂O (3 x 200 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOH (35 мл), добавляли KOH (4,56 г, 81,20 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали с обратным

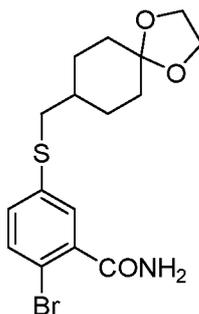
холодильником в течение 17 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. К неочищенному остатку добавляли воду (70 мл) и экстрагировали Et₂O (2 × 50 мл). Водный слой подкисляли до pH 1-2 с помощью 3 н. H₂SO₄ (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенный органический слой отделяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 22** (1,63 г, неочищенное) в виде бледно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 233,90$ [M+1]⁺ (⁸¹Br).

15

Промежуточное соединение 23

5-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)тио)-2-бромбензамид



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 22** 2-бром-5-меркаптобензамида (1,63 г, 7,03 ммоль) в MeOH:H₂O (2:1, 30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,58 г, 14,06 ммоль) при температуре 0 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. К указанной смеси по каплям добавляли **промежуточное соединение 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (1,65 г, 7,03 ммоль), затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 40% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. К остатку добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 40% EtOAc в *n*-гексане) с получением

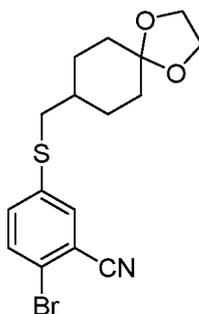
указанного в заголовке **промежуточного соединения 23** (0,80 г) в виде беловатого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 385,93 [M+1]^+$.

5

Промежуточное соединение 24

5-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)тио)-2-бромбензонитрил



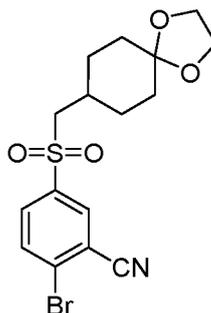
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 23** 5-(((1,4-
10 диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)тио)-2-бромбензамида (0,80 г, 2,07 ммоль) в
безводном ТГФ (10 мл) добавляли TFAA (0,87 г, 4,14 ммоль) по каплям при температуре
0 °С, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали
в течение 1 часа. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина
15 для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь
гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл).
Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 x 15 мл), сушили над
безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с
получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-
хроматографией (силикагель 230-400 меш, 20% EtOAc в *n*-гексане) с получением
20 указанного в заголовке **промежуточного соединения 24** (0,70 г, 92%) в виде бледно-
желтого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 369,90 [M+1]^+$ (⁸¹Br).

25

Промежуточное соединение 25

5-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-бромбензонитрил



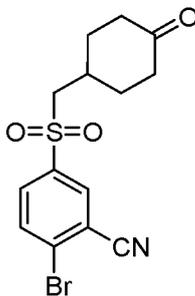
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 24** 5-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил) метил)тио)-2-бромбензонитрила (0,70 г, 1,90 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (~ 70% в воде) (0,94 г, 3,80 ммоль) при температуре 0 °С порциями в течение 15 минут, реакционной смеси давали
5 нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (3 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x
10 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 40% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 25** (0,30 г, 39%) в виде беловатого твердого вещества.

15

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 400,05 [M+1]^+$.

Промежуточное соединение 26

2-бром-5-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)бензонитрил



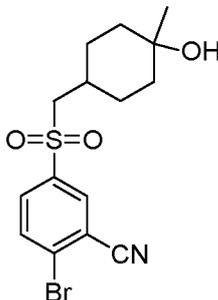
20

Раствор **промежуточного соединения 25** 5-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-бромбензонитрила (0,20 г, 0,50 ммоль) в 1 М HCl (20 мл) нагревали при температуре 100 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После
25 завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 26** (0,12
30 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 399,05 [M+CH_3CN+1]^+$ (⁸¹Br).

Промежуточное соединение 27

2-бром-5-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)бензонитрил



5 К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 26** 2-бром-5-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)бензонитрила (0,12 г, 0,34 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (0,13 мл, 0,40 ммоль) при температуре -20 °С, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина

10 для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 27** (0,10 г, неочищенное) в виде бледно-желтого

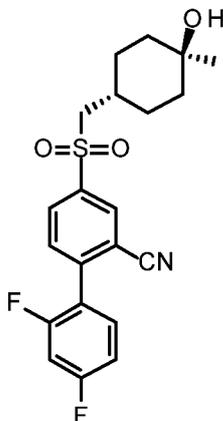
15 твердого соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтезированное соединение 11

2',4'-дифтор-4-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-

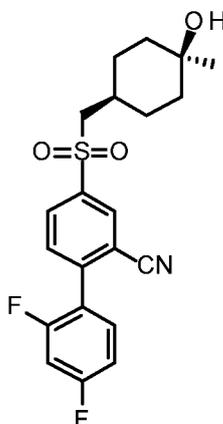
20 бифенил]-2-карбонитрил

(CHMSA-06-B)



Синтезированное соединение 12

2',4'-дифтор-4-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-
2-карбонитрил
(CHMSA-06-A)

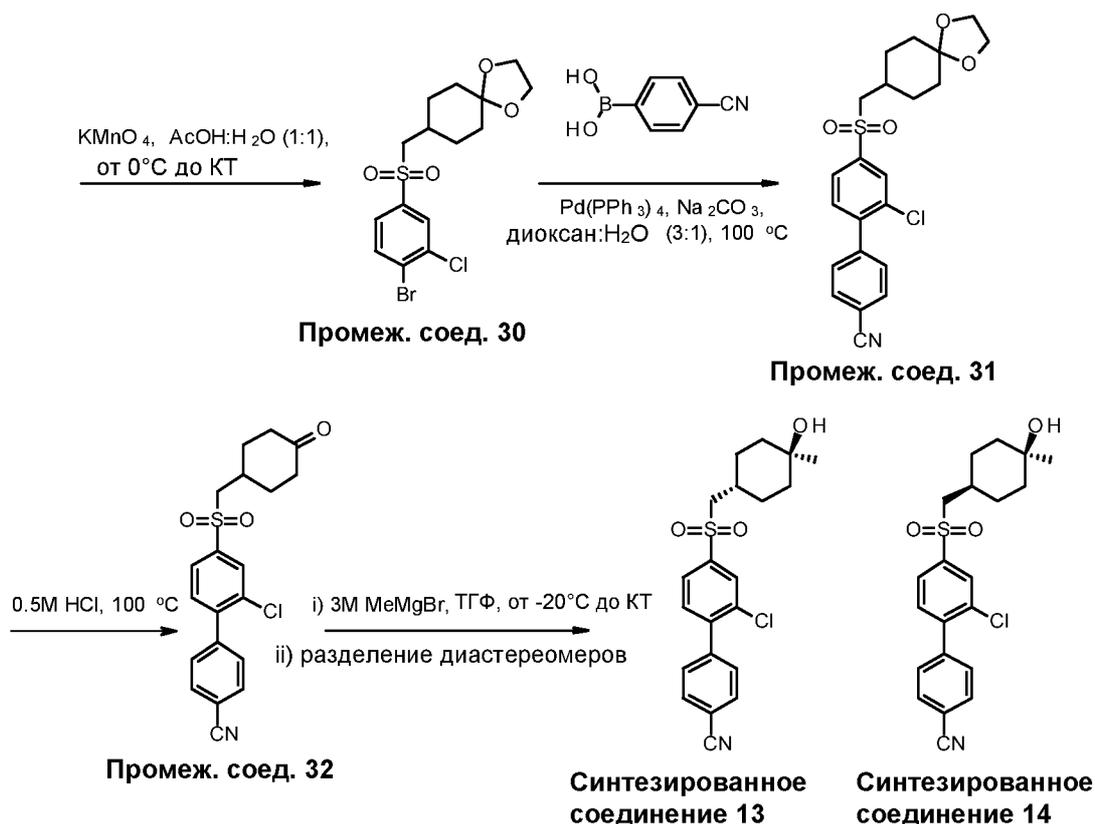


5

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 27** 2-бром-5-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)бензонитрила (0,10 г, 0,27 ммоль) и 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,065 г, 0,27 ммоль) в смеси диоксан:вода (3:1, 8 мл) добавляли карбонат натрия (0,085 г, 0,81 ммоль) и
10 реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 20 минут. К смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,031 г, 0,027 ммоль), реакцию смесь дегазировали в течение 20 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 60% EtOAc в *n*-гексане] и ЖХМС. После
15 завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite®, промывали EtOAc (30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном
20 давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 40% EtOAc в *n*-гексане) с получением смеси диастереомеров. Неочищенный материал этой партии смешивали с другой партией, приготовленной аналогичным образом (реакция в масштабе 50 мг). Объединенный неочищенный материал из обеих партий очищали сверхкритической
25 жидкостной хроматографией (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное соединение 11** (0,007 г, 4%) и **Синтезированное соединение 12** (0,02 г, 12%) в виде беловатых твердых веществ.

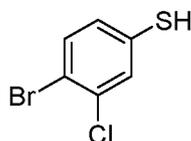
Аналитические данные (**Синтезированное соединение 11**):

30 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 388,15 [M-H_2O+1]^+$.



Промежуточное соединение 28

4-бром-3-хлорбензолтиол



5

10

15

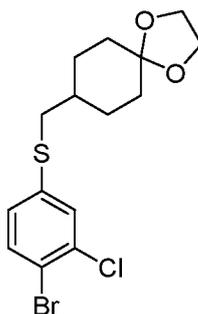
20

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-хлоранилина (5,00 г, 24,22 ммоль) в концентрированной HCl (6,67 мл) и льду (11,67 г) добавляли NaNO_2 (1,74 г, 25,19 ммоль) и H_2O (11,7 мл) при температуре -5°C и полученный раствор диазония добавляли к раствору калия *O*-этилксантогената (7,76 г, 48,43 ммоль) в H_2O (11,7 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 75°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали Et_2O (4 x 100 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток добавляли к раствору KOH (6,21 г, 110,67 ммоль) в EtOH (41,67 мл), и полученную реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 17 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 10% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток разбавляли водой (50 мл) и промывали Et_2O (50 мл). Водный слой

подкисляли до pH 1-2 с помощью 3 н. H₂SO₄ (80 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 150 мл). Объединенный органический слой отделяли, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 28** (2,20 г, неочищенное) в виде бледно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 29

8-(((4-бром-3-хлорфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



10

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 28** 4-бром-3-хлорбензолтиола (3,42 г, 15,31 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 1,02 г, 25,52 ммоль) при температуре 0 °С и указанную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. К нему по каплям добавляли **промежуточное соединение 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (3,00 г, 12,76 ммоль), растворенное в ДМФА (10 мл), реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 минут и далее нагревали до температуры 100 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане] и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 10% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 29** (2,50 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

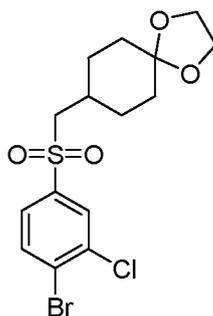
20

25

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 379,05 [M+1]^+$ (⁸¹Br).

Промежуточное соединение 30

8-(((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



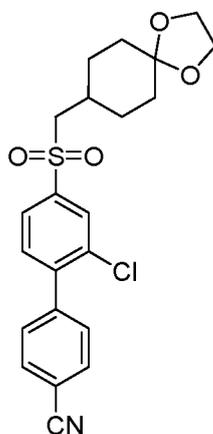
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 29** 8-(((4-бром-3-хлорфенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (2,00 г, 5,29 ммоль) в AcOH (20 мл) и H₂O (20 мл) добавляли перманганат калия (2,51 г, 15,88 ммоль) порциями при температуре 0 °С, указанной реакционной смеси давали дойти до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 30** (1,20 г, 55%) в виде бесцветного твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 411,05 [M+1]^+$ (⁸¹Br).

20

Промежуточное соединение 31

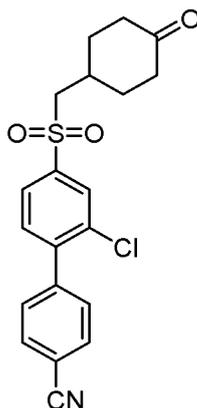
4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



- К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 30** 8-(((4-бром-3-хлорфенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (1,20 г, 2,93 ммоль) в смеси диоксан:вода (3:1, 20 мл) добавляли карбонат натрия (0,93 г, 8,79 ммоль) и (4-цианопенил)бороновую кислоту (0,43 г, 2,93 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргонном в течение 30 минут. К указанной смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,34 г, 0,29 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 15 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. К неочищенному остатку добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 10% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 31** (0,50 г, 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества.
- 20 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 432,10 [M+1]^+$.

Промежуточное соединение 32

2'-хлор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



- 25 Раствор **промежуточного соединения 31** 4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (0,50 г, 1,16 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (15 мл) нагревали до температуры 100 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, pH доводили до 7 с помощью 10% раствора NaOH (10 мл) и экстрагировали EtOAc
- 30

(3 x 15 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 32** (0,43 г, 96%) в виде беловатого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 429,25$ $[M+CH_3CN+1]^+$.

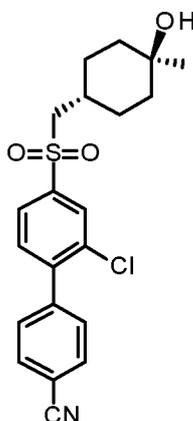
10

Синтезированное соединение 13

2'-хлор-4'-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-

[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

(CHMSA-07-B)



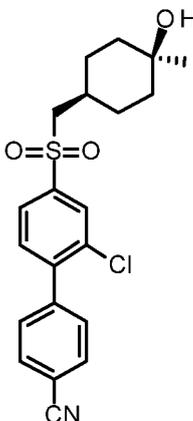
15

Синтезированное соединение 14

2'-хлор-4'-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-

[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил

(CHMSA-07-A)



20 К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 32** 2'-хлор-4'-(((4-оксициклогексил)метил)сульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (0,43 г, 1,11 ммоль) в

безводном ТГФ (10 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (0,44 мл, 1,33 ммоль) при температуре -20 °С, затем указанной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане].

- 5 После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал этой партии смешивали с другой партией, приготовленной аналогичным образом (реакция в масштабе 0,45 г).
- 10 Объединенный неочищенный материал из обеих партий очищали сверхкритической жидкостной хроматографией (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное соединение 13** (0,09 г, 10%) и **Синтезированное соединение 14** (0,15 г, 16%) в виде беловатых твердых веществ.

- 15 Аналитические данные (**Синтезированное соединение 13**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,10 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,31 мин. Чистота = 99,52%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 8,12 (шир. s, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 3H), 7,75 - 7,71 (m, 3H), 4,19 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,89 (шир. s, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,51 - 1,48

- 20 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 4H), 1,07 (s, 3H).

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 14**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 386,15 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,57 мин. Чистота = 97,31%.

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 8,12 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 3H), 7,75 - 7,70 (m, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 1,78 (шир. s, 1H), 1,59 - 1,57 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 4H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,06 (s, 3H).

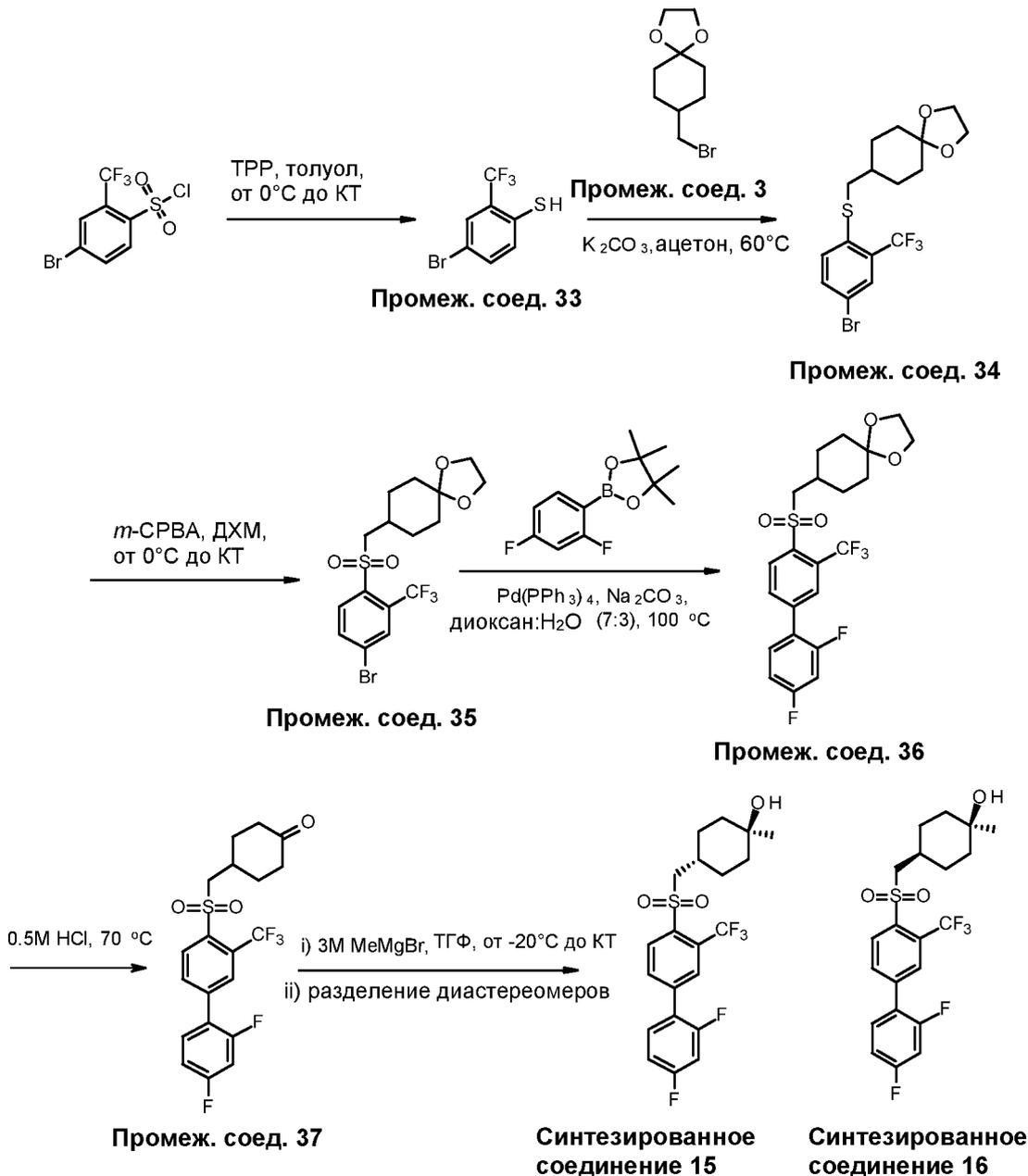
Условия СКЖХ:

- 30 Подвижные фазы: А: CO₂; В: 0,1% NH₃ в MeOH.

Градиент: Начали с 25% В, увеличили до 50% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 50% В в течение 4 минут, уменьшили до 25% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 25% В в течение 2 минут.

- 35 Колонка: Chiralpak IG (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 256 нм. Скорость потока: 3 мл/мин

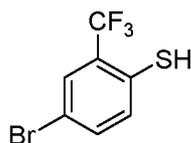
СХЕМА СИНТЕЗА 9



5

Промежуточное соединение 33

4-бром-2-(трифторметил)бензолтиол



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (2,00 г, 6,18 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли трифенилфосфин (4,86 г, 18,55 ммоль) медленно при температуре 0 °С, затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 20% EtOAc в н-гексане].

После завершения реакции реакцию смесь гасили 1 н. HCl (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток подщелачивали до pH ~ 10 при помощи 10% раствора KOH (~ 10 мл), полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой (10 мл) и фильтрат экстрагировали Et₂O (2 × 25 мл). Водный слой нейтрализовали до pH 7 с помощью 2 н. HCl (~ 20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 33** (1,00 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости.

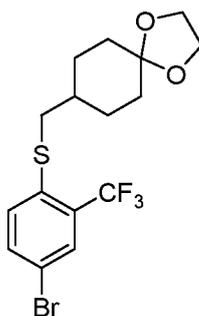
10

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,75 - 3,73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 34

15

8-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



20

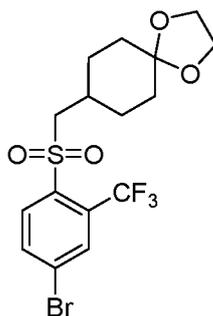
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 3** 8-(бромметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (7,00 г, 29,77 ммоль) и **промежуточного соединения 33** 4-бром-2-(трифторметил)бензолтиола (9,18 г, 35,73 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли K₂CO₃ (8,23 г, 59,54 ммоль) и реакцию смесь нагревали до температуры 60 °С в течение 18 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, 25 градиент 1-20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 34** (6,00 г, 49%) в виде коричневого масла.

30

Аналитические данные: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,77 (шир s, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 4H), 2,89 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,94 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 2H).

Промежуточное соединение 35

8-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



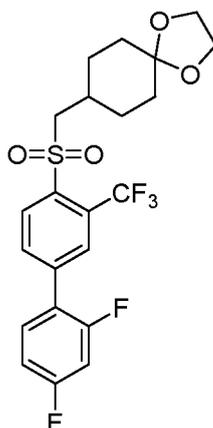
- К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 34** 8-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)тио)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (6,00 г, 14,59 ммоль) в ДХМ (70 мл) медленно добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (~ 60% в воде) (12,58 г, 43,77 ммоль) при температуре 0 °С, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане].
- 10 После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-40% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 35** (2,00 г, 31%) в виде твердого вещества белого цвета.
- 15

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 445,05$ [M+1]⁺ (⁸¹Br).

20

Промежуточное соединение 36

8-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



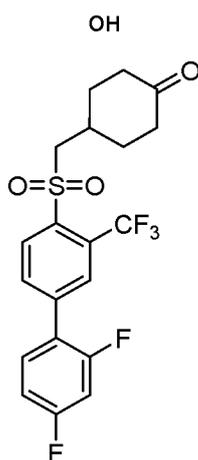
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 35** 8-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)-1,4-диокса Spiro[4.5]декана (1,00 г, 2,26 ммоль) в смеси диоксан:вода (7:3, 10 мл) добавляли карбонат натрия (0,72 г, 6,77 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,54 г, 2,26 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 минут. К смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,26 г, 0,23 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции указанную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали водой (25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 36** (1,00 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 477,10 [M+1]^+$.

20

Промежуточное соединение 37

4-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-



25 Раствор **промежуточного соединения 36** 8-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диокса Spiro[4.5]декана (1,00 г, 2,10 ммоль) в 0,5M водном растворе HCl (30 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 40% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH (~

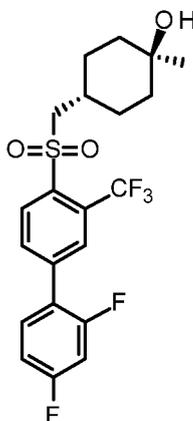
30

10 мл), перемешивали в течение 30 минут и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 37** (0,90 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 433,10 [M+1]^+$.

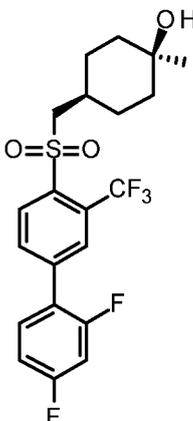
Синтезированное соединение 15

- 10 *транс*-4-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-08-B)



Синтезированное соединение 16

- 15 *цис*-4-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-08-A)



- К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 37** 4-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-она (0,90 г, 2,08 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (0,83 мл, 2,50 ммоль) по каплям при температуре -20 °С, реакционную смесь оставляли нагреваться

до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-40% EtOAc в *n*-гексане) с получением 0,60 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 15** (0,18 г, 19%) и **Синтезированное Соединение 16** (0,06 г, 6%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 15**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 431,15 [M-H_2O+1]^+$.

15 ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 9,05 мин. Чистота = 98,26%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 8,31 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,15 - 8,14 (m, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,99 (шир. s, 1H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 4H), 1,07 (s, 3H).

20 Аналитические данные (**Синтезированное соединение 16**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 431,10 [M-H_2O+1]^+$.

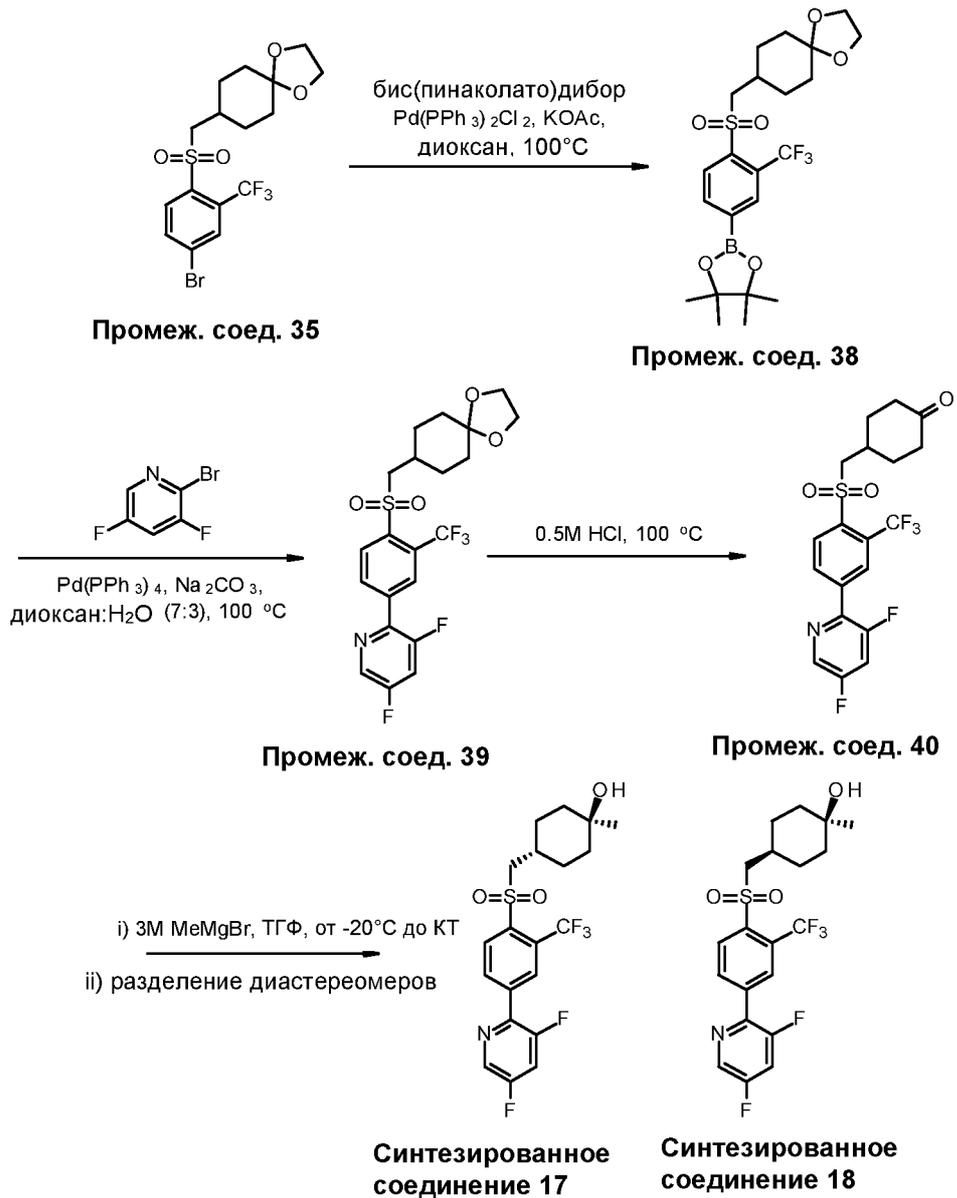
ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 9,27 мин. Чистота = 98,20%.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm: 8,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,13 (шир. s, 2H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,29 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,89 (шир. s, 1H), 1,59 - 1,42 (m, 6H), 1,30 - 1,23 (m, 2H), 1,07 (s, 3H).

Метод хиральной препаративной ВЭЖХ:

30 Колонка: YMC CHIRAL AMYLOSE-SA, 250 мм x 4,6 мм, 5 мкм; Подвижные фазы: А: *n*-гексан + 0,1% DEA и В: ДХМ:MeOH (1:1); Скорость потока: 1,0 мл/мин; Изократический режим: 15% В.

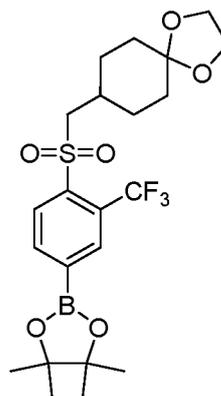
СХЕМА СИНТЕЗА 10



5

Промежуточное соединение 38

2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



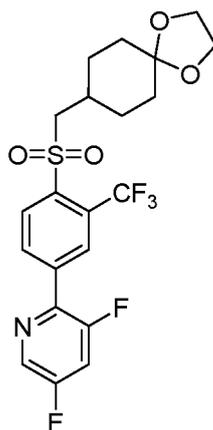
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 35** 8-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (4,00 г, 9,02 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл), добавляли ацетат калия (2,66 г, 27,07 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (2,98 г, 11,73 ммоль) при комнатной температуре и указанную
5
реакционную смесь дегазировали с использованием аргона в течение 20 минут. К смеси добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,14 г, 0,198 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 20 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения
10
реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-30% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 38** (3,80 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.
15

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 409,10 [M+1]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

20

Промежуточное соединение 39

2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-3,5-дифторпиридин



25 К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 38** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 2,04 ммоль) и 2-бром-3,5-дифторпиридина (0,40 г, 2,04 ммоль) в смеси диоксан:вода (7:3, 10 мл) добавляли карбонат натрия (0,65 г, 6,12 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. К смеси
30
добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,24 г, 0,20 ммоль), реакционную

смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции указанную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (75 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-50% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 39** (0,80 г, 82%) в виде твердого вещества белого цвета.

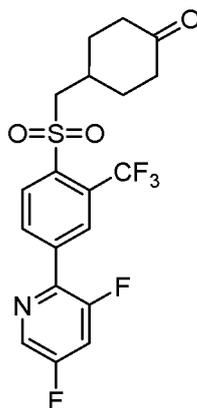
Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 478,10 [M+1]^+$.

15

Промежуточное соединение 40

4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-

(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-он

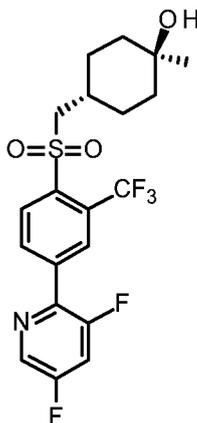


Раствор **промежуточного соединения 39** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-3,5-дифторпиридина (0,80 г, 1,68 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (50 мл) перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH (~ 20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 70 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета. Полученный остаток растирали с *n*-гексаном (25 мл) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 40** (0,70 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 474,10 [M+CH_3CN]^+$.

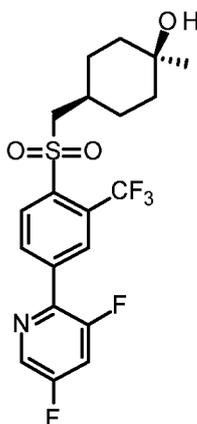
Синтезированное соединение 17

- 5 *транс*-4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-09-B)



Синтезированное соединение 18

- 10 *цис*-4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-09-A)



- К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 40** 4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-она (0,70 г, 1,62 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (0,65 мл, 1,95 ммоль) при температуре -20 °С, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-50% EtOAc в *n*-гексане) с получением 0,50 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением 5 указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 17** (0,14 г, 19%) и **Синтезированное Соединение 18** (0,15 г, 21%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 17**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 432,10$ $[M-H_2O+1]^+$.

10 ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,66 мин. Чистота = 98,63%.
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,76 - 8,75 (m, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,38 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,98 (шир. s, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,50 - 1,46 (m, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 4H), 1,07 (s, 3H).

15 Аналитические данные (**Синтезированное соединение 18**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 432,10$ $[M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,91 мин. Чистота = 99,21%.
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,76 (шир. s, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 2H), 8,38 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,88 (шир. s, 1H), 1,59 - 1,56 (m, 2H), 20 1,51 - 1,42 (m, 4H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,07 (s, 3H). (1H объединен с пиком растворителя).

Условия СКЖХ:

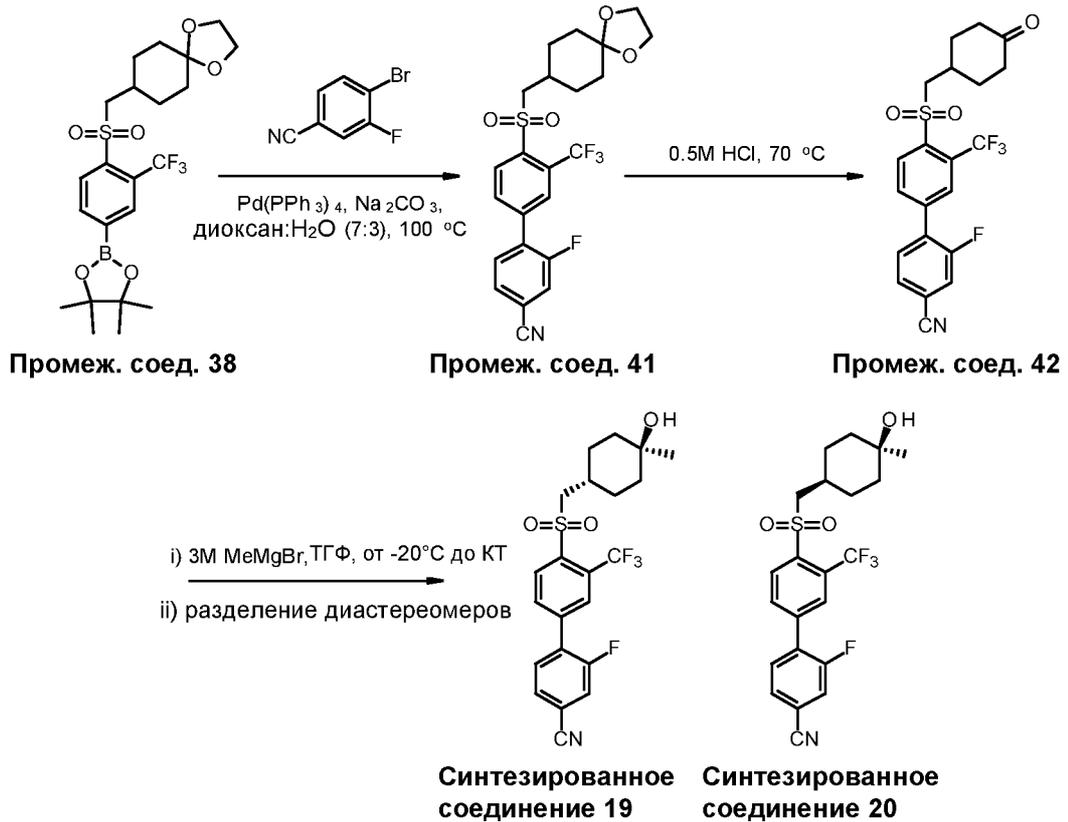
Подвижные фазы: А: CO₂; В: 0,1% NH₃ в MeOH.

25 Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.

Колонка: Chiralpak IG (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 250 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

30

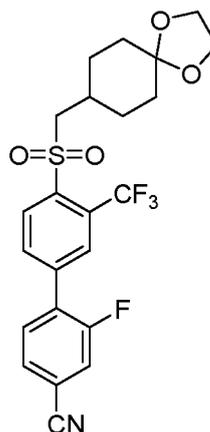
СХЕМА СИНТЕЗА 11



5

Промежуточное соединение 41

4'-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



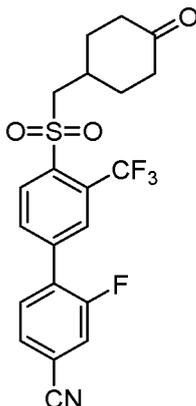
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 38** 2-(4-(((1,4-
 10 диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-3-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-
 тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,00 г, 2,04 ммоль) и 4-бром-3-фторбензонитрила
 (0,49 г, 2,45 ммоль) в смеси диоксан:вода (7:3, 10 мл) добавляли карбонат натрия (0,65
 г, 6,12 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 минут. К смеси
 добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,24 г, 0,20 ммоль), реакционную
 15 смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °C в

течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции указанную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток
5 растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-35% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 41** (0,90
10 г, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 484,15 [M+1]^+$.

Промежуточное соединение 42

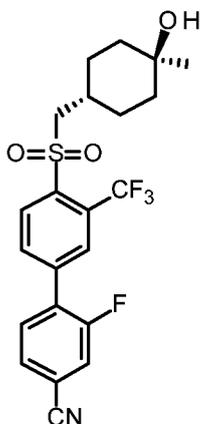
15 2-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил



Раствор **промежуточного соединения 41** 4'-(((1,4-диоксапирано[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фтор-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (0,90 г,
20 1,86 ммоль) в 0,5М водн. растворе HCl (30 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 12 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH (~ 20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный
25 органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 42** (0,85 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтезированное соединение 19

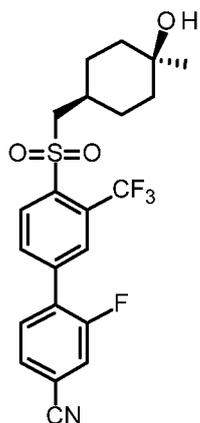
2-фтор-4'-(((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-3'-
(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-02-B)



5

Синтезированное соединение 20

2-фтор-4'-(((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)сульфонил)-3'-
(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-02-A)



10

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 42** 2-фтор-4'-(((4-оксоциклогексил)метил)сульфонил)-3'-
(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрила (0,85 г, 1,93 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (0,80 мл, 2,32 ммоль) при температуре -20 °С, затем указанной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (~30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флэш-

20

хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-50% EtOAc в *n*-гексане) с получением 0,60 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке соединений **Синтезированное Соединение 19** (0,09 г, 10%) и **Синтезированное Соединение 20** (0,09 г, 10%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 19**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 438,10$ $[M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,77 мин. Чистота = 99,07%.

10 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,38 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,99 (шир. s, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 4H), 1,07 (s, 3H).

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 20**):

15 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 438,15$ $[M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,83 мин. Чистота = 99,33%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,31 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,89 (шир. s, 1H), 1,59 - 1,57 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 2H), 1,07 (s, 3H).

20

Условия СКЖХ:

Подвижные фазы: А: CO₂; В: 0,1% NH₃ в MeOH.

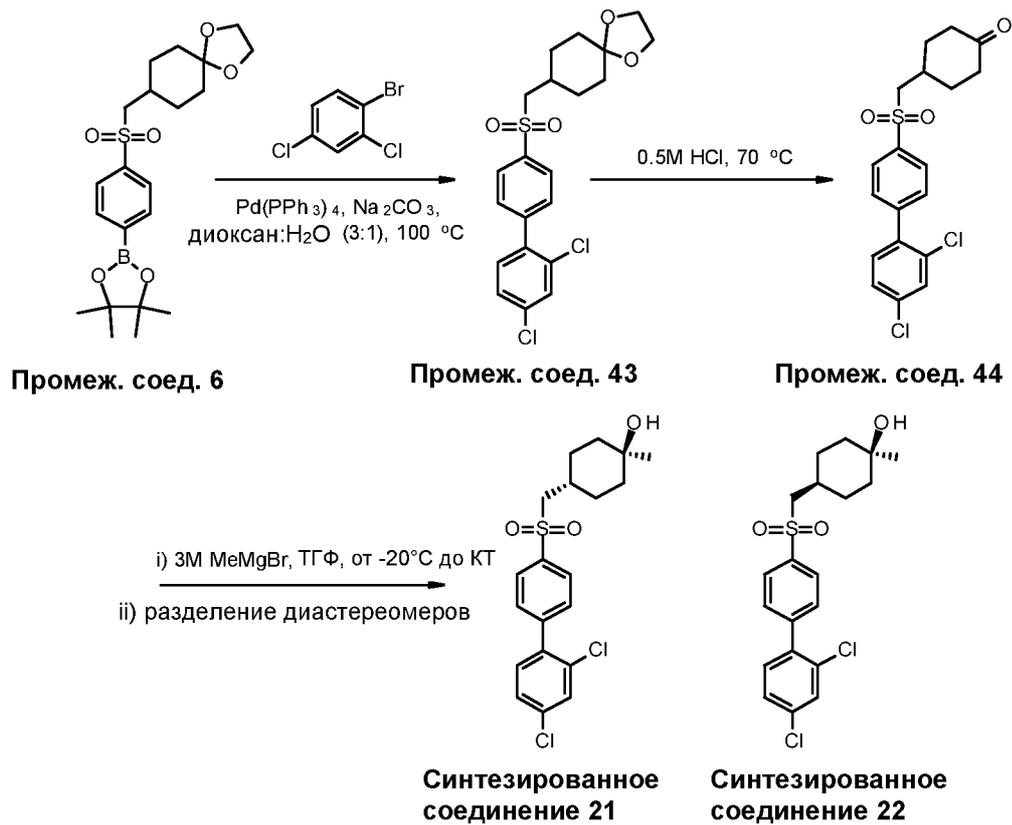
Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.

25

Колонка: Chiralpak IG (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 262 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

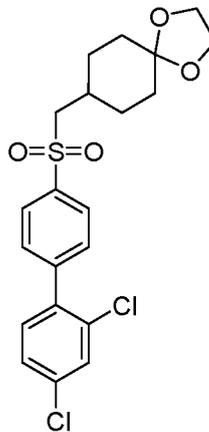
30

35



Промежуточное соединение 43

5 8-(((2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан



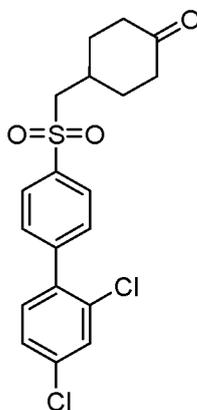
К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 6** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,27 г, 7,74 ммоль) в смеси диоксан:вода (3:1, 40 мл) добавляли карбонат натрия (2,46 г, 23,23 ммоль) и 1-бром-2,4-дихлорбензол (1,75 г, 7,74 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 20 мин. К смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,89 г, 0,77 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и перемешивали при температуре 100 °C в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции

указанную реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-20% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 43** (3,00 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

10 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 441,10 [M+1]^+$.

Промежуточное соединение 44

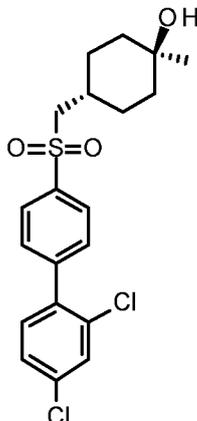
4-(((2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-он



15 Раствор **промежуточного соединения 43** 8-(((2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (3,00 г, 6,80 ммоль) в 0,5М водн. HCl (40 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 30% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С, 20 нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH, перемешивали в течение 30 минут и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в ДХМ (10 мл), перемешивали при комнатной температуре и медленно добавляли к нему *n*-гексан (50 мл). Полученный осадок фильтровали, промывали *n*-гексаном (25 мл) и сушили с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 44** (2,50 г, 93%) в виде белого твердого вещества. 25 Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 397,10 [M+1]^+$.

Синтезированное соединение 21

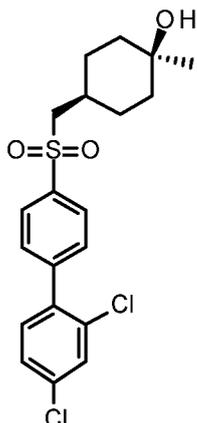
транс-4-(((2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-11-B)



5

Синтезированное соединение 22

цис-4-(((2',4'-дихлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-11-A)



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 44** 4-(((2',4'-дихлор-[1,1'-
10 бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)циклогексан-1-она (2,50 г, 6,29 ммоль) в безводном
ТГФ (30 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (2,52 мл, 7,55 ммоль) по каплям при
температуре -20 °С в течение 30 минут, реакционную смесь оставляли нагреваться до
комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. За ходом реакции
15 следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 40% EtOAc в *n*-гексане].
После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором
NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенный органический слой
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном
20 давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали
колоночной хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 1-40% EtOAc в *n*-
гексане) с получением 1,00 г смеси диастереомеров, которую очищали с помощью СКЖ-
хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке

соединений **Синтезированное Соединение 21** (0,20 г, 8%) и **Синтезированное Соединение 22** (0,20 г, 8%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 21**):

- 5 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 395,10 [M-H_2O+1]^+$.
ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 9,23 мин. Чистота = 98,26%.
 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,81 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,57 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,85 (шир. s, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,33 - 1,15 (m, 4H), 1,06 (s, 3H) (2H объединены в пике растворителя).

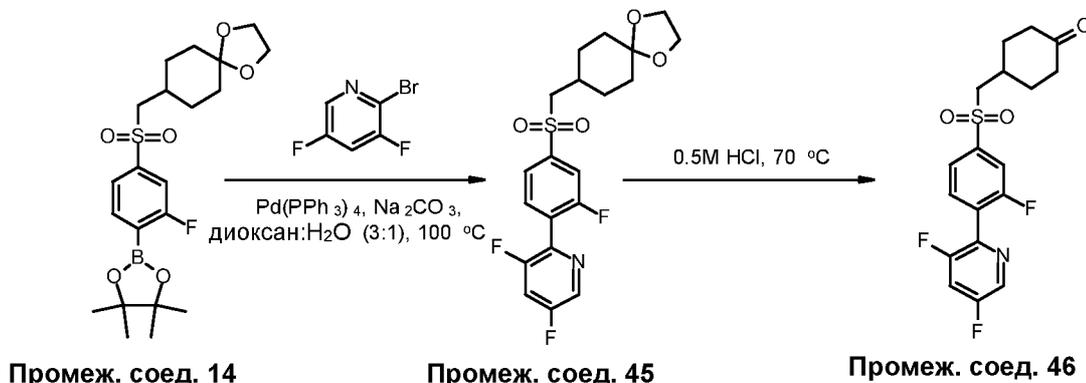
Аналитические данные (**Синтезированное соединение 22**):

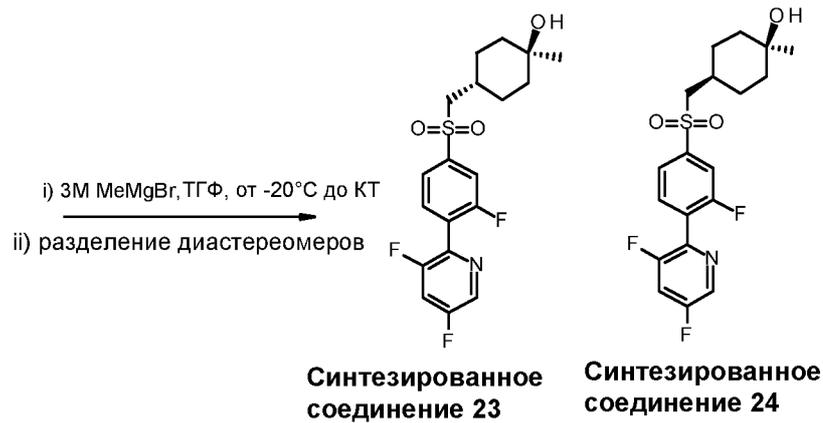
- ЖХМС (ИЭР) $m/z = 435,00 [M+Na]^+$.
ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 9,51 мин. Чистота = 98,80%.
15 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,57 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,27 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,76 (шир. s, 1H), 1,56 - 1,39 (m, 6H), 1,26 - 1,18 (m, 2H), 1,06 (s, 3H).

Условия СКЖХ:

- 20 Подвижные фазы: А: CO_2 ; В: 0,1% NH_3 в MeOH.
Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.
Колонка: Chiralpak IA (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 253 нм. Скорость потока: 3
25 мл/мин.

СХЕМА СИНТЕЗА 13

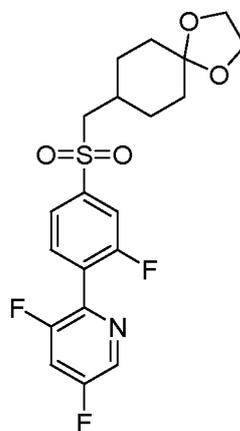




Промежуточное соединение 45

2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фторфенил)-3,5-дифторпиридин

5



К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 14** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,00 г, 6,81 ммоль) в смеси диоксан-вода (3:1, 40 мл) добавляли карбонат натрия (2,17 г, 20,44 ммоль) и 2-бром-3,5-дифторпиридин (1,32 г, 6,81 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с использованием аргона в течение 20 мин. К смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,79 г, 0,68 ммоль), реакционную смесь дегазировали в течение 10 минут и нагревали при температуре 100 °С в течение 12 часов в запаянной пробирке. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400

10

15

20

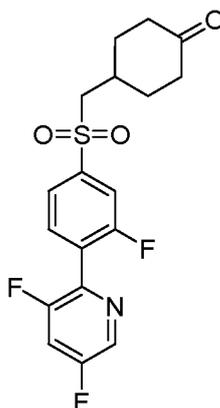
меш, градиент 30% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 45** (2,50 г) в виде бесцветного твердого вещества.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 428,15 [M+1]^+$.

5

Промежуточное соединение 46

4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторфенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-он

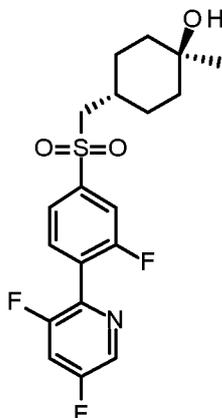


10 Раствор **промежуточного соединения 45** 2-(4-(((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)сульфонил)-2-фторфенил)-3,5-дифторпиридина (2,50 г, 5,85 ммоль) в 0,5М водном растворе HCl (30 мл) перемешивали при температуре 70 °С в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в *n*-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь доводили до температуры 0 °С, нейтрализовали до pH 7 при помощи 5% водного раствора NaOH (20
15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали колоночной флеш-хроматографией (силикагель 230-400 меш, градиент 30% EtOAc в *n*-гексане) с получением указанного в заголовке
20 **промежуточного соединения 46** (2,10 г, 94%) в виде бесцветного масла.

Аналитические данные: ЖХМС (ИЭР) $m/z = 384,10 [M+1]^+$.

Синтезированное соединение 23

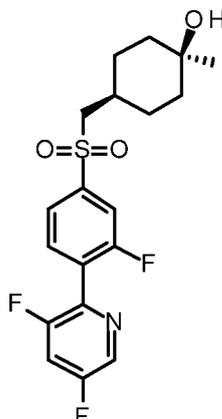
транс-4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторфенил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-03-B)



5

Синтезированное соединение 24

цис-4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторфенил)сульфонил)метил)-1-метилциклогексан-1-ол
(CHMSA-03-A)



10

К перемешиваемому раствору **промежуточного соединения 46** 4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторфенил)сульфонил)метил)циклогексан-1-она (2,10 г, 5,48 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли 3М метилмагнийбромид (2,19 мл, 6,57 ммоль) при температуре -20 °С, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [(силикагелевая пластина для ТСХ), 50% EtOAc в н-гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Полученный остаток очищали с помощью СКЖ-хроматографии (см. подробности ниже) с получением указанных в заголовке

15

20

соединений **Синтезированное Соединение 23** (0,10 г, 5%) и **Синтезированное Соединение 24** (0,10 г, 5%) в виде белых твердых веществ.

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 23**):

5 ЖХМС (ИЭР) $m/z = 382,10 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 7,91 мин. Чистота = 99,42%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,74 - 8,73 (m, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,42 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,86 (шир. s, 1H), 1,77 - 1,76 (m, 2H), 1,49 - 1,46 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 4H), 1,06 (s, 3H).

10

Аналитические данные (**Синтезированное соединение 24**):

ЖХМС (ИЭР) $m/z = 382,15 [M-H_2O+1]^+$.

ВЭЖХ (см. Общий метод): Время удерживания = 8,19 мин. Чистота = 99,83%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm: 8,70 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,33 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,72 (шир. s, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 6H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).

15

Условия СКЖХ:

Подвижные фазы: А: CO_2 ; В: 0,1% NH_3 в MeOH.

20 Градиент: Начали с 10% В, увеличили до 40% В в течение 5 минут, удерживали на уровне 40% В в течение 4 минут, уменьшили до 10% В в течение 1 минуты и удерживали на уровне 10% В в течение 2 минут.

Колонка: Chiralpak IA (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Длина волны: 277 нм. Скорость потока: 3 мл/мин.

25

Рентгеновский анализ

Подтверждение структуры CHMSA-04-B

30 Кристалл подходящего размера был выбран из основного образца CHMSA-04-B и на нем провели рентгеноструктурный анализ монокристалла при 100 °К. Анализ подтвердил структуру и показал *транс*-конфигурацию гидроксильной группы по отношению к углеродному заместителю в положении 4 циклогексанового кольца.

35 Данные для монокристалла собирали на дифрактометре Atlas CCD с двойным источником Rigaku Oxford Diffraction Supernova, Cu at Zero, оборудованном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные были собраны с использованием излучения Cu $K\alpha$, как указано в экспериментальной таблице. Структуры расшифровывали и уточняли с использованием пакета программ Bruker AXS SHELXTL

или кристаллографического программного обеспечения OLEX². Эталонная дифрактограмма кристаллической структуры была построена по С. Ф. а. Масрае, "Mercury: visualization and analysis of crystal structures," J. Appl. Cryst., vol. 39, pp. 453-457, 2006.

5

Таблица 1	
Рентгеновский анализ: данные образца и кристалла	
Эмпирическая формула	C ₂₀ H ₂₂ F ₂ O ₃ S
Масса по формуле	380,43
Температура	100(2) °K
Длина волны	1,54184 Å
Размер кристалла	0,200 x 0,050 x 0,030 мм
Габитус кристалла	Бесцветные, столбчатые
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Размеры элементарной ячейки	<i>a</i> = 15,9704(3) Å ; α = 90° <i>b</i> = 11,9467(2) Å ; β = 107,047(2)° <i>c</i> = 9,9018(2) Å ; γ = 90°
Объем	1806,19(7) Å ³
Z	4
Плотность (расчет)	1,399 мг/м ³
Коэффициент поглощения	1,925 мм ⁻¹
<i>F</i> (000)	800
Дифрактометр	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
Источник излучения	SuperNova (Cu) X-ray Source, CuKα
Метод сбора данных	омега-сканирование
Диапазон тета для сбора данных	от 4,700 до 74,582°
Диапазоны индексов	-19 ≥ <i>h</i> ≥ 19; -14 ≥ <i>k</i> ≤ 13; -12 ≥ <i>l</i> ≥ 12
Собранные отражения	33265
Независимые отражения	3655 [R(int) = 0,0428]
Охват независимых отражений	99,9 %
Коррекция абсорбции	Полуэмпирическая по эквивалентам
Макс. и мин. пропускание	1,00000 и 0,83197
Техника расшифровки структуры	прямые методы
Программа для расшифровки структуры	SHELXTL-2013

Таблица 1 Рентгеновский анализ: данные образца и кристалла	
Техника уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F^2
Программа доработки	SHELXL-2013
Минимизированная функция	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Данные / ограничения / параметры	3655 / 0 / 250
Степень соответствия на F^2	1,035
Δ/σ_{\max}	0,000
Конечные R-индексы (3246 данные; $I > 2\sigma(I)$)	R1 = 0,0323, wR2 = 0,0817
Конечные R-индексы (все данные)	R1 = 0,0376, wR2 = 0,0855
Весовая схема	$w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0,0451P)^2 + 0,8328P]$ где $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$
Наибольший диф. пик и отверстие	0,391 и -0,396 $e\text{\AA}^{-3}$

В следующей таблице приведены координаты атомов и эквивалентные изотропные параметры смещения атомов (\AA^2) ($U(\text{экв})$ определяется как одна треть следа ортогонализированного тензора U_{ij}). F1 ориентирован на 97% в одном ротамере относительно центральной арил-арильной связи и на 3% в ротамере, который расположен под углом 180 градусов к основному ротамеру.

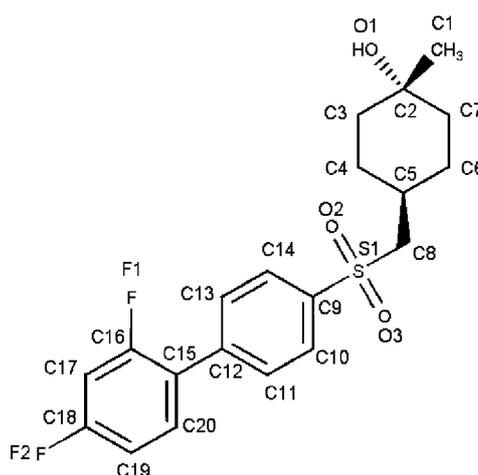


Таблица 2				
Координаты атомов и эквивалентные параметры изотропного атомного смещения				
Атом	x/a	y/b	z/c	U (экр.)
S1	0,21867(2)	0,34174(3)	0,51209(3)	0,01580(10)
F1A	0,55064(6)	0,39175(7)	0,25634(10)	0,0244(3)
F1B	0,5486(19)	0,034(2)	0,447(3)	0,032(9)
F2	0,73785(6)	0,11438(8)	0,18146(10)	0,0263(2)
O1	-0,22081(6)	0,45131(8)	0,16221(11)	0,0176(2)
O2	0,23618(7)	0,44273(9)	0,59611(11)	0,0245(2)
O3	0,18156(7)	0,24742(9)	0,56496(11)	0,0236(2)
C1	-0,14088(10)	0,35565(13)	0,03519(16)	0,0237(3)
C2	-0,13297(9)	0,41757(11)	0,17243(15)	0,0149(3)
C3	-0,07428(9)	0,52098(11)	0,18838(16)	0,0184(3)
C4	0,02201(9)	0,49109(12)	0,21008(16)	0,0185(3)
C5	0,05785(8)	0,41229(11)	0,33642(15)	0,0146(3)
C6	-0,00145(9)	0,30983(11)	0,32544(16)	0,0178(3)
C7	-0,09762(9)	0,34201(11)	0,30111(15)	0,0170(3)
C8	0,15142(8)	0,37854(11)	0,34119(14)	0,0156(3)
C9	0,31699(9)	0,30016(12)	0,47931(14)	0,0153(3)
C10	0,32171(9)	0,19404(12)	0,42490(15)	0,0181(3)
C11	0,39486(9)	0,16573(11)	0,38329(15)	0,0173(3)
C12	0,46348(9)	0,24207(11)	0,39704(15)	0,0153(3)
C13	0,45830(9)	0,34672(11)	0,45782(16)	0,0173(3)
C14	0,38509(9)	0,37671(11)	0,49785(15)	0,0171(3)
C15	0,53888(8)	0,21021(11)	0,34603(15)	0,0156(3)
C16	0,57905(9)	0,28478(11)	0,27645(15)	0,0177(3)
C17	0,64610(9)	0,25582(12)	0,22086(16)	0,0189(3)
C18	0,67301(9)	0,14591(12)	0,23661(16)	0,0192(3)
C19	0,63799(9)	0,06714(12)	0,30630(16)	0,0208(3)
C20	0,57108(9)	0,10062(12)	0,36038(15)	0,0180(3)

Рентгенограмму ПРД рассчитывали по кристаллической структуре (100 °К) и сравнивали с экспериментально полученной дифрактограммой кристаллов (снятой при комнатной температуре). Дифрактограммы хорошо согласуются и демонстрируют, что полученная монокристаллическая структура является представительной для поставляемого материала.

Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) получали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА) и θ -2 θ гониометра, снабженного монохроматором Ge. Падающий пучок проходил через щель расходимости 2,0 мм, за которой расположены щель для защиты от рассеяния 0,2 мм и ножевой коллиматор. Дифрагированный пучок проходил через приемную щель 8,0 мм с щелями Соллера 2,5°, за которыми расположен детектор Lynxeye. Для сбора и анализа данных использовалось программное обеспечение Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA, соответственно.

10

Образцы для ПРД исследовали в условиях окружающей среды в виде образцов на плоской пластине с использованием соединения в форме порошка. Образец располагали на полированной кремнийсодержащей подложке с нулевым фоном (510) при помощи осторожного прижимания к плоской поверхности или помещали в вырезанную полость. Образец вращался в собственной плоскости.

Параметры для сбора данных ПРД включали:

Угловой диапазон: От 2 до 42° 2 θ ;

Размер шага: 0,05° 2 θ ; и

20 Длительность сбора данных: 0,5 с/шаг (общее время сбора: 6,40 мин).

Дополнительные методы синтеза в увеличенном масштабе

Аналитическая газовая хроматография (ГХ)

25

Анализы проводились на следующей системе:

Система: Газовый хроматограф Agilent серии 7890 или аналогичный.

30 Колонка: HP-5, 30 м x 0,32 мм, толщина пленки 0,25 мкм (Пример: J&W, номер детали: 19091J413).

Программа печи: 40 °С (выдержать в течение 1 минуты), постепенное увеличение при 10 °С в минуту до 260 °С (выдержать в течение 5 минут).

Инжектор: 250°С.

Детектор: 350°С ПИД.

35 Давление в головке: 10 фунтов на квадратный дюйм (~68,9 кПа), постоянное давление.

Газ-носитель: Азот.

Деление потока: 10:1 (деление).

Объем впрыска: 1 мкл.

Лайнер: SGE FocusLiner со вставкой из стекловаты.

Разбавитель: Дихлорметан.

Аналитическая высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

5

Анализы проводились на следующей системе:

Система: Жидкостный хроматограф Agilent серии 1100 или аналогичный.

10 Колонка: Acquity BEH Phenyl 4,6 x 30 мм; размер частиц 1,7 мкм (например: Waters № 186004644).

Объем впрыска: 5 мкл.

Скорость потока: 2,0 мл/мин

Детектирование: Ультрафиолетовое детектирование при 210 нм.

Температура колонки: 40°C.

15 Окончание прогона: 2,3 мин.

Растворители: А: вода:ТФК (100:0,03); В: ацетонитрил:ТФК (100:0,03)

Градиент:

Время (мин)	А%	В%
0	95	5
5,2	5	95
5,7	5	95
5,8	95	5
6,2	95	5

20 Условия масс-спектрометрии

Анализы проводились на следующей системе:

Система: Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap MS.

25 Полярность ионов: Положительная.

Тип ионного источника: ИЭР.

Небулайзер: 50 фунтов на квадратный дюйм (~344,73 кПа).

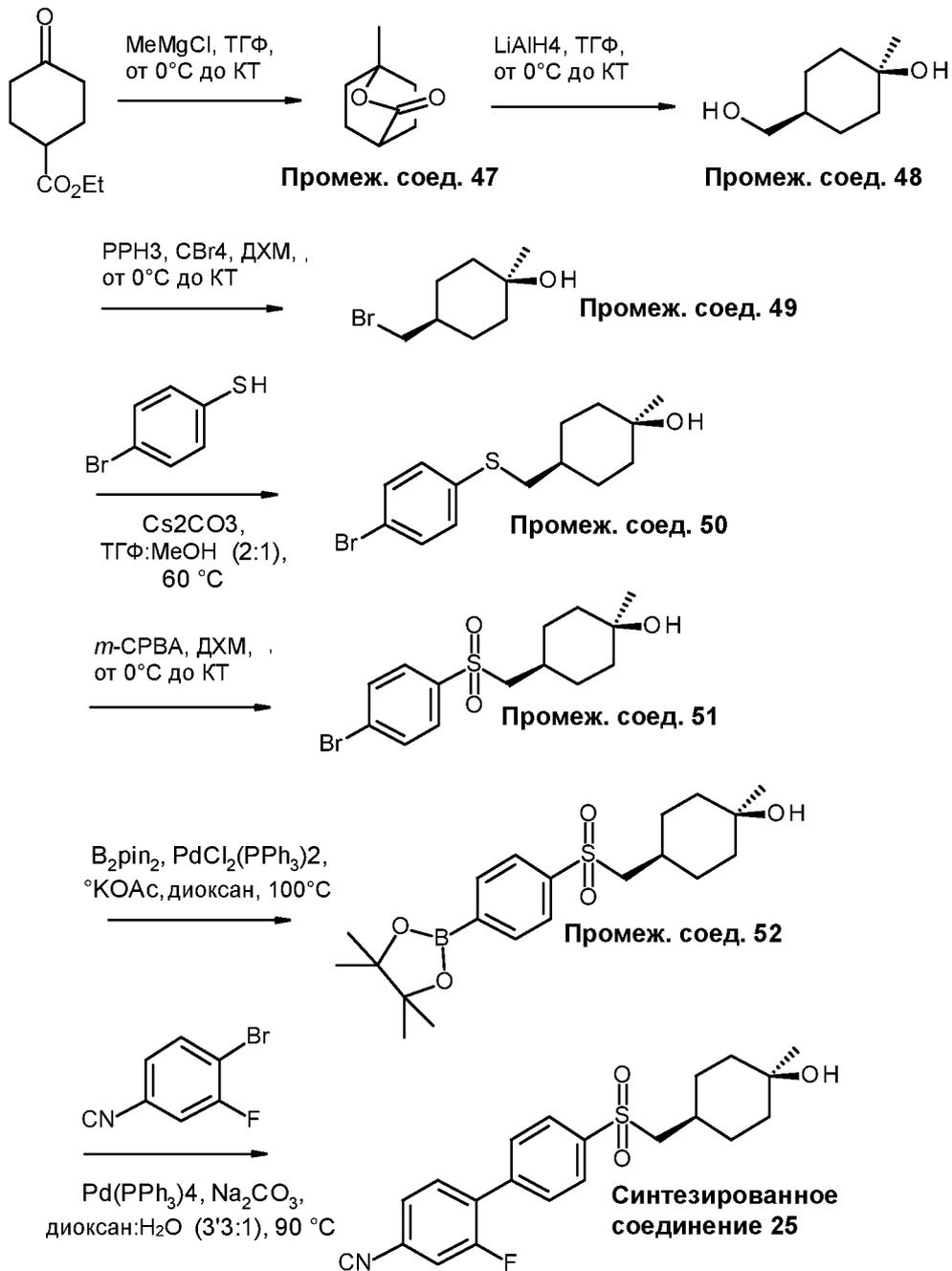
Сухой газ: 10 л/мин.

Сухая температура: 350°C.

30 Целевая масса: 400 *m/z*.

Диапазон сканирования: 50 *m/z* – 1000 *m/z*.

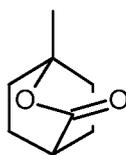
СХЕМА СИНТЕЗА 14



Промежуточное соединение 47

5

1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-3-он



В колбу объемом 20 л с фланцем в атмосфере N₂ загружали этил 4-оксоциклогексан-1-карбоксилат (550 г, 3,23 моль) и ТГФ (5060 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °C и по каплям загружали 3М MeMgCl в ТГФ (1078 мл, 3,23 моль) при

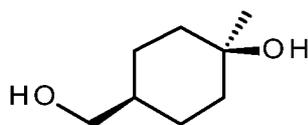
температуре 0-5 °С в течение 30 минут. Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. ТСХ (1% EtOAc/ДХМ) показала, что исходного материала не осталось. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного раствора NH₄Cl (2,75 л) и воды (5,5 л) при температуре <15 °С. Продукт экстрагировали EtOAc (5,5 л), водный слой отделяли, проводили обратную экстракцию EtOAc (5,5 л). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Получили 470,9 г неочищенного продукта, который очищали на силикагеле (10 кг), элюируя 1% EtOAc/ДХМ. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 47** (104,0 г, 23%) с чистотой >95% по данным ЯМР.

Аналитические данные:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,62 - 2,58 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 6H), 1,36 (s, 3H).

Промежуточное соединение 48

цис-4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексан-1-ол



В колбу объемом 5 л с фланцем в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 47** 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-3-он (104,0 г, 0,742 моль) и ТГФ (1,5 л). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и по каплям загружали раствор 3M LiAlH₄ (739,8 мл, 2,219 моль) при температуре 0-5 °С в течение 30 минут. Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (1% EtOAc/ДХМ) показала, что **промежуточное соединение 47** 1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-3-он было израсходовано. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором соли Рошеля (0,75 л) с получением густой суспензии. Суспензию распределяли между EtOAc (0,75 л) и водой (1,5 л). Слои разделяли и водный слой обратно экстрагировали EtOAc (0,75 л). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 48** (86,2 г, неочищенное) с чистотой > 95% по данным ЯМР и 98,0% по данным ГХ.

Аналитические данные:

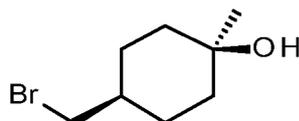
ГХ: Время удерживания: 10,0 мин.; Чистота: 98,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 4H), 1,47 – 1,24 (m, 5H), 1,22 (s, 3H). Два способных к обмену протона этой молекулы не проявлены на

5 этом спектре ЯМР.

Промежуточное соединение 49

цис-4-(бромметил)-1-метилциклогексан-1-ол



10 В колбу с фланцем объемом 2 л в атмосфере N_2 загружали трифенилфосфин (334,7 г, 1,276 моль) и ДХМ (1 л). Реакционную смесь охлаждали до температуры $0\text{ }^\circ\text{C}$ и порциями загружали CBr_4 (22,2 г, 0,670 моль) при температуре $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 20 минут. **Промежуточное соединение 48** *цис*-4-(гидроксиметил)-1-метилциклогексан-1-ол (92,0 г, 0,638 моль) загружали порциями в течение 30 минут при температуре $0\text{--}5\text{ }^\circ\text{C}$.

15 Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, при этом анализ ЯМР показал, что осталось $\sim 13\%$ исходного материала. Загружали трифенилфосфин (33,5 г, 0,128 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Анализ ЯМР показал, что осталось $<1\%$ исходного материала. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат промывали водой (1 л). Слои разделяли и водный слой обратно экстрагировали ДХМ (1 л). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на диоксиде кремния (2 кг), загружали в смесь 20% EtOAc /гептан, элюировали смесью 25% EtOAc /гептан. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного**
25 **соединения 49** (96,1 г, 73%) с чистотой $> 95\%$ по данным ЯМР и 98,3% по данным ГХ.

Аналитические данные:

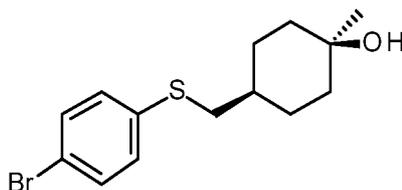
ГХ: Время удерживания: 11,0 мин.; Чистота: 98,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 3,29 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 4H), 1,62 - 1,53 (m, 1H), 1,45 – 1,30 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,17 (s, 1H).

30

Промежуточное соединение 50

цис-4-[[4-бромфенил]сульфанил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол



В трехгорлую колбу объемом 1 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное**
5 **соединение 49** *цис*-4-(бромметил)-1-метилциклогексан-1-ол (42,3 г, 0,204 моль), 4-
бромтиофенол (38,6 г, 0,204 моль), карбонат цезия (133,1 г, 0,408 моль), MeOH (210 мл)
и ТГФ (420 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 60 °С в течение 2 часов,
при этом ВЭЖХ показала, что осталось 2,2% 4-бромтиофенола. В реакционную смесь
загружали **промежуточное соединение 49** *цис*-4-(бромметил)-1-метилциклогексан-1-ол
10 (0,86 г, 4,15 ммоль), и указанную реакционную смесь перемешивали еще 30 минут при
температуре 60 °С. ВЭЖХ показала, что осталось 0,3% 4-бромтиофенола. Реакционную
смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат
концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (390 мл) и водой (390
15 мл), слои разделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc (195 мл). Органические
слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением
указанного в заголовке **промежуточного соединения 50** (57,3 г, неочищенное) с
чистотой 99,4% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

Аналитические данные:

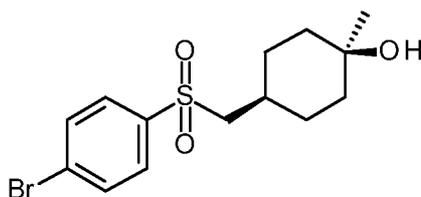
20 ВЭЖХ: Время удерживания: 3,5 мин.; Чистота: 99,4%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 2,81 (d, J = 6,1
Гц, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,39 - 1,33 (m, 4H), 1,20
(s, 3H), 1,13 (s, 1H).

25

Промежуточное соединение 51

цис-4-[[4-бромбензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол



В колбу с фланцем объемом 2 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное**
соединение 50 *цис*-4-[[4-бромфенил]сульфанил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол (56,0
30 г, 0,178 моль) и ДХМ (560 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и

порциями загружали *мета*-хлорпербензойную кислоту (77%) (79,6 г, 0,355 моль) при температуре 0-5 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Анализ ВЭЖХ показал, что осталось 0,2% **промежуточного соединения 50** *цис*-4-[[4-(4-бромфенил)сульфанил]метил]-1-метилциклогексан-1-ола. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (560 мл + 280 мл) и насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (560 мл + 280 мл). Органические слои отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 51** (57,3 г, неочищенное) с чистотой 97,0% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

10

Аналитические данные:

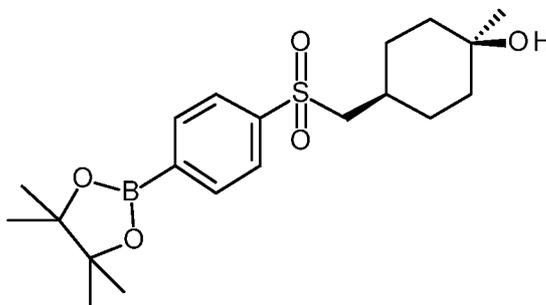
ВЭЖХ: Время удерживания: 2,9 мин.; Чистота: 97,0%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,71 - 7,67 (m, 2H), 2,99 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,58 (m, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (шир. s, 1H).

15

Промежуточное соединение 52

1-метил-*цис*-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]циклогексан-1-ол



20

В трехгорлую колбу объемом 1 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 51** *цис*-4-[[4-(4-бромбензолсульфонил)метил]-1-метилциклогексан-1-ол (46,5 г, 0,134 моль), ацетат калия (39,4 г, 0,402 моль), бис(пинаколато)диборан (44,2 г, 0,174 моль) и диоксан (460 мл). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. В реакционную смесь загружали бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (1,42 г, 2,02 ммоль). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (100 °С) в течение 2 ч, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 2,2% **промежуточного соединения 51** *цис*-4-[[4-бромбензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ола. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного**

30

соединения 52 (98,2 г, 51,0 г активного вещества, неочищенного) с чистотой 73,3% по данным ВЭЖХ и 52% по данным ЯМР.

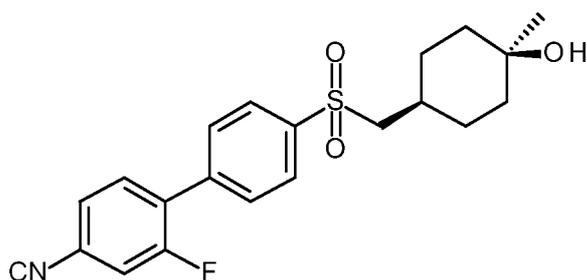
Аналитические данные:

5 ВЭЖХ: Время удерживания: 1,9 мин.; Чистота: 73,3%.

Синтезированное соединение 25

2-фтор-4'-[[*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил]метансульфонил]-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил
(CHMSA-01-A)

10



В трехгорлую колбу объемом 1 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 52** 1-метил-*цис*-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]циклогексан-1-ол (51,0 г, 0,129 моль), карбонат натрия (41,1 г, 0,388 моль), 4-бром-3-фторбензонитрил (28,8 г, 0,144 моль), диоксан (500 мл) и воду (153 мл). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. В указанную реакционную смесь загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (14,95 г, 0,013 моль). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (~ 90 °C) в течение 11 ч, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 0,9% **промежуточного соединения 52** 1-метил-*цис*-4-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-2-ил)бензолсульфонил]метил]циклогексан-1-ола. Указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (510 мл) и промывали водой (510 мл x 2). Водный слой отделяли и обратно экстрагировали EtOAc (510 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Получили 75,5 г неочищенного продукта, который очищали на силикагеле (10 кг), элюируя 40-60% EtOAc/гептан. Чистые фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 25** (26,1 г, 52%) с чистотой 97,9% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

15

20

25

30

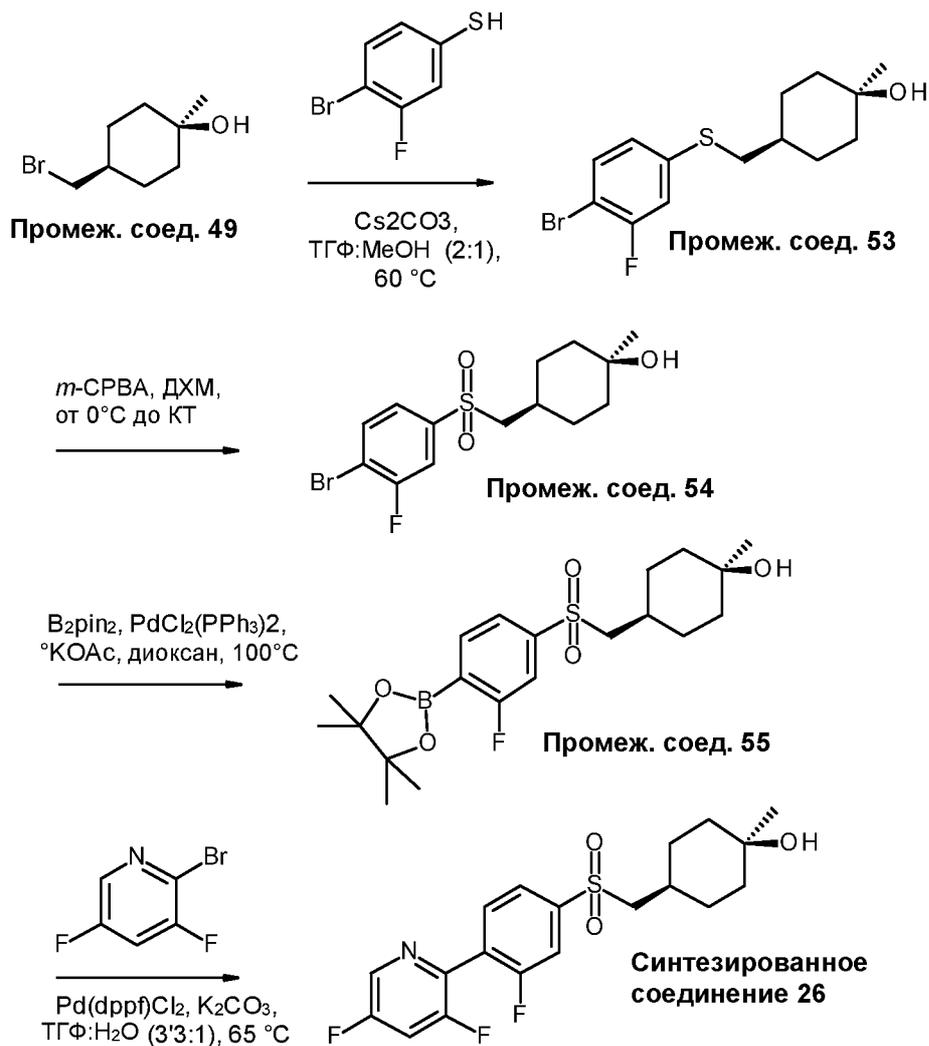
Аналитические данные:

ВЭЖХ: Время удерживания: 3,1 мин.; Чистота: 97,9%.

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 370,10 [M-H_2O+1]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 8,05 - 7,99 (m, 3H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 3,93 (s, 1H),
 5 3,25 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 4H), 1,23 -
 1,12 (m, 2H), 1,01 (s, 3H).

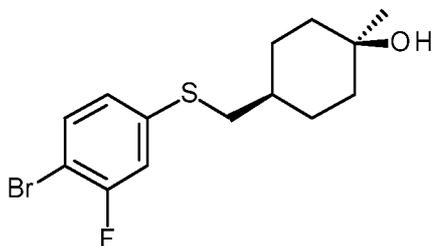
СХЕМА СИНТЕЗА 15



10

Промежуточное соединение 53

цис-4-[[4-бром-3-фторфенил]сульфанил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол



В трехгорлую колбу объемом 1 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 49** *цис*-4-(бромметил)-1-метилциклогексан-1-ол (35,5 г, 0,171 моль), 4-бром-3-фтор-бензолтиол (35,5 г, 0,171 моль), карбонат цезия (111,7 г, 0,343 моль), MeOH (142 мл) и ТГФ (284 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры 60 °С в течение 2 часов, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 3,5% 4-бром-3-фторбензолтиола. В реакционную смесь загружали **промежуточное соединение 49** *цис*-4-(бромметил)-1-метилциклогексан-1-ол (2,23 г, 10,77 ммоль), и указанную реакционную смесь перемешивали еще 30 минут при температуре 60 °С. ВЭЖХ показала, что осталось 0,3% 4-бром-3-фторбензолтиола. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (360 мл) и водой (360 мл), слои разделяли и водный слой снова экстрагировали EtOAc (180 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 53** (54,9 г, неочищенное) с чистотой 97,6% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

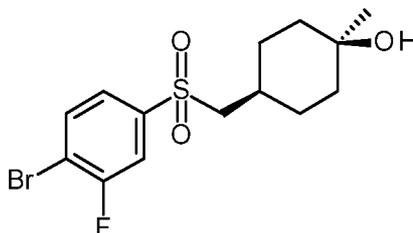
Аналитические данные:

ВЭЖХ: Время удерживания: 3,6 мин.; Чистота: 97,6%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 2,1, 9,5 Гц, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 2,82 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 4H), 1,20 (s, 3H). Способные к обмену протоны этой молекулы не проявлены на данном спектре ЯМР.

Промежуточное соединение 54

цис-4-[(4-бром-3-фторбензолсульфонил)метил]-1-метилциклогексан-1-ол



В колбу с фланцем объемом 2 л в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 53** *цис*-4-[(4-бром-3-фторфенил)сульфанил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол (54,0 г, 0,162 моль) и ДХМ (540 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры 0 °С и порциями загружали *мета*-хлорпербензойную кислоту (77%) (79,9 г, 0,356 моль) при температуре 0-5 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Анализ ВЭЖХ показал, что осталось 0,9% **промежуточного соединения 53** *цис*-4-[(4-бром-3-

фторфенил)сульфанил]метил}-1-метилциклогексан-1-ола. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (540 мл + 270 мл) и насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (540 мл + 270 мл). Органические слои отделяли, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **5** промежуточного соединения **54** (50,1 г, неочищенное) с чистотой 98,2% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

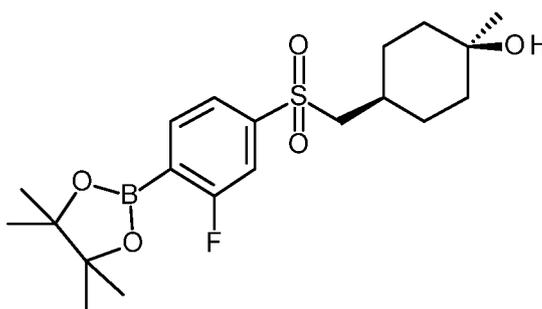
Аналитические данные:

ВЭЖХ: Время удерживания: 3,0 мин.; Чистота: 98,2%.

10 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,50 - 1,30 (m, 5H), 1,16 (s, 3H).

Промежуточное соединение 55

15 *цис*-4-[[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол



В трехгорлую колбу объемом 1 л в атмосфере N_2 загружали **промежуточное** **соединение 54** *цис*-4-[(4-бром-3-фторбензолсульфонил)метил]-1-метилциклогексан-1-
20 ол (45,0 г, 0,123 моль), ацетат калия (36,3 г, 0,370 моль), бис(пинаколато)диборан (40,7 г, 0,160 моль) и диоксан (450 мл). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. В реакционную смесь загружали бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (1,3 г, 1,85 ммоль). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (100 °С) в течение 2
25 ч, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 3,3% **промежуточного соединения 54** *цис*-4-[(4-бром-3-фторбензолсульфонил)метил]-1-метилциклогексан-1-ола. В реакционную смесь загружали бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,4 г, 0,57 ммоль перед перемешиванием при нагревании с обратным холодильником (100 °С) в течение 45 минут, при этом не было значительного изменения профиля ВЭЖХ. Реакционную смесь
30 охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **промежуточного**

соединения 55 (94,5 г, 35,9 г активного вещества, неочищенного) с чистотой 90,0% по данным ВЭЖХ и 38% по данным ЯМР.

Аналитические данные: ВЭЖХ: Время удерживания: 1,9 мин.; Чистота: 90,0%.

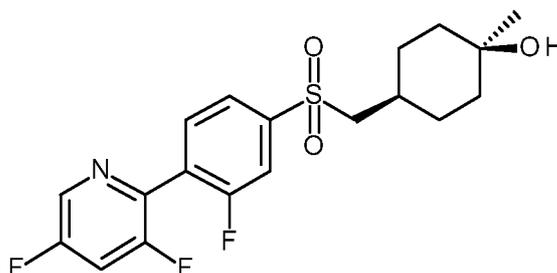
5

Синтезированное соединение 26

цис-4-[[4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторбензолсульфонил]метил]-1-

метилциклогексан-1-ол

(CHMSA-03-A)



10

В трехгорлую колбу объемом 500 мл в атмосфере N₂ загружали **промежуточное соединение 55** *цис*-4-[[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол (25,9 г, 0,063 моль), 2-бром-3,5-дифторпирдин (12,8 г, 0,066 моль), карбонат калия (26,1 г, 0,189 моль), ТГФ (260 мл) и воду (78 мл). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. В реакционную смесь загружали (1,1'-

15

бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (4,6 г, 6,3 ммоль). Колбу герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (65 °С) в течение 1 часа, при этом ВЭЖХ показала, что осталось 0,9% **промежуточного соединения 55** *цис*-4-[[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ола, и 2-бром-3,5-дифторпирдин не наблюдался. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 1,68 г неочищенного материала. Этот неочищенный материал объединяли

20

25

с неочищенным материалом из другой подобной реакции с использованием 2 г **промежуточного соединения 55** *цис*-4-[[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-ол. Объединенные неочищенные материалы очищали на диоксиде кремния (50 экв.), элюируя 1% MeOH/ДХМ, с получением 20,1 г указанного в заголовке **синтезированного соединения 26** с чистотой 97,0% по данным ВЭЖХ, но ЯМР выделенного материала

30

показал некоторые примеси, связанные с циклогексаном и оставшимся **промежуточным соединением 55** *цис*-4-[[3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонил]метил]-1-метилциклогексан-1-олом. Материал

объединяли с 6 г неочищенного материала, выделенного из смешанных фракций, и очищали второй раз на диоксиде кремния (50 экв.), элюируя смесью 40-50% EtOAc/гептан. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке **синтезированного соединения 26** (10,3 г, 38%) с чистотой 98,9% по данным ВЭЖХ и > 95% по данным ЯМР.

Аналитические данные:

ВЭЖХ: Время удерживания: 2,9 мин.; Чистота: 98,9%.

ЖХМС (ИЭР): $m/z = 382,2 [M-H_2O+1]^+$.

10 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 8,70 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,19 - 8,12 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,34 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 4H), 1,24 - 1,14 (m, 2H), 1,02 (s, 3H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

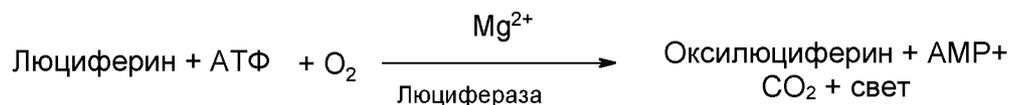
Биологическое исследование 1

Анализ выделения АТФ в моноцитах

5

Активность тестируемых соединений *in vitro* определяли при помощи инкубации с моноцитарными клетками Thp1 человека с последующим определением уровней аденозинтрифосфата (АТФ) с использованием люциферазы светлячка.

- 10 АТФ присутствует во всех метаболически активных клетках. Когда клетки теряют целостность, их способность синтезировать АТФ быстро теряется. Следовательно, концентрация АТФ снижается, когда клетки подвергаются некрозу или апоптозу, и его концентрации обычно используются в качестве маркера жизнеспособности клеток или клеточной пролиферации. См, например, Kang *et al.*, 2015; Jiang *et al.*, 2013. Уровни АТФ
- 15 можно контролировать с помощью системы, основанной на люциферазе светлячка (*Photinus pyralis*) (см., например, Auld *et al.*, 2009), используя коммерчески доступные наборы. Для измерения эффектов тестируемых соединений на жизнеспособность клеток *in vitro* использовали систему, известную как ATPlite™. Эта одностадийная аналитическая система представляет собой систему мониторинга аденозинтрифосфата
- 20 (АТФ), основанную на выделении света, вызванном реакцией АТФ из клеток с добавленными люциферазой и D-люциферинном, как показано на схеме реакции ниже:



- 25 Излучаемый свет пропорционален концентрации АТФ.

Клетки Thp1 высевали из расчета 112500 клеток на лунку в 125 мкл RPMI-1640 (без глюкозы) с 1% FBS в 96-луночные планшеты. Тестируемые соединения были приготовлены в виде 100 мМ растворов в ДМСО. Эти исходные растворы разбавляли в

30 ДМСО, а затем разводили в 1000 раз в культуральной среде (RPMI) перед добавлением непосредственно в лунки, чтобы получить желаемую конечную концентрацию соединения. После 24-часовой инкубации при 37 °С/5% CO₂ в каждую лунку добавляли ATPLite™ (Perkin Elmer) (1:10 об./об., 10 мкл). Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут и излучаемый свет определяли

35 количественно на ViewLux со временем измерения 0,3 секунды и сортировкой 4×4.

Средние результаты для каждого тестируемого соединения выражали в процентах (%) от среднего контрольного значения; они отражали жизнеспособность клеток. Затем наносили на график средние значения для тестируемых концентраций и рассчитывали IC_{50} путем подгонки данных к четырехпараметрическому уравнению для IC_{50} с использованием программного обеспечения от Grafit (Erithacus Software). Каждый эксперимент повторяли дважды, и данные представлены как среднее значение IC_{50} из обоих экспериментов.

Результаты представлены в следующей таблице.

10

Соединение	IC_{50} (мкМ) ⁽¹⁾
НМС-С-01-А	0,63
ABD899	0,2
ABD900	1,1
CHMSA-01-А	0,7
CHMSA-01-В	4,4
CHMSA-02-А	0,1
CHMSA-02-В	0,3
CHMSA-03-А	0,7
CHMSA-03-В	5,4
CHMSA-04-А	0,98
CHMSA-04-В	2,4
CHMSA-05-А	0,8
CHMSA-05-В	2,7
CHMSA-06-А	1,8
CHMSA-06-В	4,5
CHMSA-07-А	1,3
CHMSA-07-В	2,5
CHMSA-08-А	0,2
CHMSA-08-В	0,4
CHMSA-09-А	0,3
CHMSA-09-В	0,5
CHMSA-10-А	1,63
CHMSA-10-В	1,96
CHMSA-11-А	0,5

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) ⁽¹⁾
CHMSA-11-B	0,8
CHMSA-12-A	1,8
CHMSA-12-B	3,2

⁽¹⁾ Получено с использованием 9-точечного диапазона концентраций от 10 мкМ до 10 нМ с n = 2 параллельных опытов на концентрацию. Данные представляют собой среднее значение из 2 независимых экспериментов.

5

Данные демонстрируют, что многие из соединений CHMSA, описанных в настоящем документе, и, в частности, соединения CHMSA-02-A, CHMSA-02-B, CHMSA-08-A и CHMSA-09-A, демонстрируют высокую активность в анализе АТФ в моноцитах Thp1, а также не теряют активность по сравнению с эталонными соединениями.

10

Биологическое исследование 2

Исследование гепатоцитов человека и крысы

15 Метаболическую стабильность тестируемых соединений измеряли путем определения скорости исчезновения соединения при инкубации в присутствии гепатоцитов крысы или человека, основного источника наиболее важных ферментов (цитохрома P450), участвующих в метаболизме лекарственного средства. Исследование стабильности лекарственного средства в присутствии первичных гепатоцитов считается ценной моделью, позволяющей быстро прогнозировать стабильность лекарственного средства
20 *in vivo*.

Гепатоциты крысы или человека получали из коммерческих источников, и перед использованием оценивали их жизнеспособность с использованием раствора трипанового синего. Тестируемые соединения (конечная концентрация 1 мкМ, 0,1% ДМСО, 0,9% ацетонитрила) или маркер (диклофенак или дилтиазем, конечная концентрация для анализа 1 мкМ, 0,1% ДМСО, 0,9% ацетонитрила) инкубировали с объединенными гепатоцитами в течение 60 минут, образцы отбирали в 6 временных точках и анализировали с помощью ЖХМС/МС на наличие/количество тестируемых соединений.

30

Каждое соединение инкубировали в течение 0, 5, 15, 30, 45 или 60 минут. Реакции останавливали добавлением метанола, содержащего внутренний стандарт (1 мкМ

толбутамида), в соответствующие моменты времени, перемешивали и помещали при температуре -20°C на ≤ 1 ч, чтобы погасить и дать возможность белку выпасть в осадок. Все образцы центрифугировали ($2500 \times g$, 20 минут, 4°C). Аликвоты анализировали с помощью ЖХМС/МС. Реакции проводили в двух повторностях при температуре 37°C .

Данные обрабатывали, и результаты отображались как \ln (концентрация) в зависимости от времени. Константу скорости выведения (наклон линии регрессии, k) рассчитывали по следующей формуле, где $C(t)$ - концентрация в момент времени t , а $C(0)$ - начальная концентрация:

$$k = \frac{\ln C(0) - \ln C(t)}{t}$$

Период полувыведения ($t_{1/2}$) рассчитывали по следующей формуле:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Собственный клиренс (Cl_{int}) рассчитывали по следующей формуле, где $[cel/l]$ - это концентрация гепатоцитов в анализе:

$$Cl_{int} = \frac{k}{[cel/l]}$$

Данные сведены в следующую таблицу.

Соединение	$t_{1/2}$ у крысы (мин)	Cl_{int} у крысы (мкл/мин/ млн. клеток)	$t_{1/2}$ у человека (мин)	Cl_{int} у человека (мкл/мин/ млн. клеток)
НМС-С-01-А	7	188	154	7,6
ABD599			112	22
ABD899	24	57	149	9

Таблица 4				
Стабильность гепатоцитов				
Соединение	$t_{1/2}$ у крысы (мин)	Cl_{int} у крысы (мкл/мин/ млн. клеток)	$t_{1/2}$ у человека (мин)	Cl_{int} у человека (мкл/мин/ млн. клеток)
ABD900	17,9	79	220	6,3
CHMSA-01-A	106	12,4	354,9	3,7
CHMSA-01-B			297,1	4,5
CHMSA-02-A	13	102,3	>412,2	<3,3
CHMSA-02-B			122,1	10,8
CHMSA-03-A	91,2	14,4	>460,0	<3,0
CHMSA-03-B			>460,0	<3,0
CHMSA-04-A	47,1	37,4	27,5	40,6
CHMSA-04-B	31,4	51,3	>460	<3,0
CHMSA-05-A			396,8	3,3
CHMSA-05-B			227,4	6,5
CHMSA-08-A			73,2	18,0
CHMSA-08-B			138,0	9,8
CHMSA-09-A			112,3	12,1
CHMSA-09-B			25,0	52,9
CHMSA-10-A	10,7	149,2	37	30,8
CHMSA-10-B	4,8	336,2	195,1	5,8
CHMSA-11-A			172,3	7,8
CHMSA-11-B			99,8	13,3
CHMSA-12-A			>436,5	<3,1
CHMSA-12-B			>441,5	<3,1

Данные демонстрируют, что многие из соединений CHMSA, описанных в настоящем документе, продемонстрировали более высокую метаболическую стабильность, чем эталонные соединения, при этом соединения CHMSA-02-A, CHMSA-03-A, CHMSA-03-B, 5 CHMSA-12-A и CHMSA-12-B продемонстрировали исключительно хорошую стабильность.

Биологическое исследование 3

Растворимость в воде

Растворимость в воде измеряли следующим образом: уравнивали соединения в
5 искусственном кишечном соке состояния «натошак» (FaSSIF) и количественно
определяли при помощи спектрофотометрии.

FaSSIF был подготовлен так, как описано ниже:

10 Приготовление «пустого» FaSSIF: 0,21 г гранул гидроксида натрия (NaOH), 1,97 г
дигидрофосфата натрия ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и 3,09 г хлорида натрия (NaCl) растворяли в
400 мл деионизированной воды. pH довели до 6,5 при помощи 1 М раствора соляной
кислоты и дополнительно добавляли деионизированную воду до конечного объема 500
мл.

15

Приготовление FaSSIF: 0,056 г порошка SIF (содержащего таурохолат натрия и
лецитин) (Phares AG) растворяли в 25 мл раствора «пустого» FaSSIF и перемешивали
до полного растворения порошка. Раствору давали постоять 2 часа, в течение которых
он становился опалесцирующим; его использовали в течение 24 часов. Конечный
20 состав раствора характеризовался следующим образом:

Таурохолат натрия: 3 мМ

Лецитин: 0,75 мМ

Осмолярность: 270 ± 10 мОсмоль

pH: 6,5

25

Растворимость в воде определяли добавлением известной концентрации тестируемого
соединения (растворенного в ДМСО) в FaSSIF с последующей инкубацией в течение 16
часов. Оптическую плотность измеряли в конце периода инкубации для тестируемых
соединений и использовали эталон для определения растворимости. Вкратце, для
30 каждого определения готовили два образца: эталонный образец, состоящий из
исходного раствора тестируемого соединения в ДМСО, разбавленного системным
раствором (бесфосфатный буфер с низкой абсорбцией) и пропанолом; и исследуемый
образец (приготовленный в трех экземплярах), состоящий из 0,5 мл FaSSIF с
добавлением тестируемого соединения в концентрации 0,2 мМ. Каждый образец
35 инкубировали при комнатной температуре в течение 16 часов при постоянном
встряхивании при 250 об/мин. В конце периода инкубации 0,3 мл каждого образца
фильтровали через фильтровальную пластину pION (PION, Уоберн, Массачусетс, США),
разбавляли 1:1 пропанолом и сканировали с помощью УФ-спектрофотометрии при λ_{max}

(190-400 нМ) с использованием Spectra Max Plus - версия 2.1000 (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния, США) с программным обеспечением для определения растворимости μSOL Explorer (pION, Уоберн, Массачусетс, США).

5 Растворимость в FaSSIF рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Растворимость в FaSSIF} \frac{\text{мг}}{\text{мл}} = \frac{\left[\frac{150}{75} \right] * \left[\frac{\text{OD образца}}{\text{OD эталона}} \right] * C_r * \text{молекулярная масса}}{10^6}$$

где:

10 «OD» - оптическая плотность;

«Cr» - концентрация стандарта (33,4 мкМ); и

«молекулярная масса» относится к тестируемому соединению (например, 381,44 для ABD735).

15 Данные сведены в следующую таблицу.

Соединение	Растворимость (мг/мл) ⁽¹⁾	Растворимость (мг/мл) ⁽²⁾
HMC-C-01-A	0,06	
ABD599	0,03	
ABD735	0,02	
ABD836	0,03	
ABD899	0,06	0,13
ABD900		0,12
REF001	0,05	
CHMSA-01-A	0,01	
CHMSA-02-A	0,02	
CHMSA-03-A	0,07	
CHMSA-04-A	>0,07	
CHMSA-04-B	0,04	

(1) Каждое исследование проводили в трех параллельных опытах при pH 6,5.

(2) Каждое исследование проводили в двух параллельных опытах при pH 6,8.

5 Данные продемонстрировали, что описанные в настоящем документе соединения CHMSA имеют растворимость, эквивалентную растворимости эталонных соединений.

Биологическое исследование 4

Идентификация метаболитов

10 Для определения склонности соединений к образованию биарильного метаболита оценивали образование метаболитов у крыс.

Соответствующие сульфонамидные соединения (например, эталонное соединение НМС-С-01-А) дают сульфонамидный метаболит, который представляет собой стойкое
15 соединение и имеет длительный период полувыведения. Кроме того, биарилсульфонамидный метаболит действует как индуктор метаболизма у крыс, что может затруднить оценку токсичности у грызунов. Следовательно, чем *ниже* склонность к образованию биарилсульфонамидного метаболита, тем *выше* потенциальная пригодность соединения для разработки в качестве лекарственного средства для
20 применения у людей.

Тестируемое соединение вводили крысам Han Wistar (возраст 8-12 недель), затем собирали образцы плазмы. Тестируемые соединения в дозе 1 мг/кг вводили
25 внутривенно в виде раствора в 5% NMP, 5% Solutol HS и 90% физиологическом растворе. Животным давали свободный доступ к пище на протяжении всего исследования. Образцы крови собирали под легкой анестезией изофлураном в 12 временных точках после внутривенного введения (0,033, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч). Образцы крови собирали у группы из трех крыс в каждой временной точке и помещали в маркированную микроцентрифужную пробирку, содержащую K₂EDTA в
30 качестве антикоагулянта. Образцы плазмы отделяли центрифугированием цельной крови.

Все образцы были обработаны для анализа осаждением белка с использованием ацетонитрила и проанализированы подходящим методом ЖХ-МС/МС.
35

По завершении исследования результаты были выражены в виде обнаружения метаболита и динамики образования.

На фиг.1 представлен график зависимости концентрации в плазме (нг/мл) от времени после введения дозы (ч) для эталонного соединения НМС-С-01-А (темные круглые метки) и соответствующего биарилсульфонамидного метаболита (МЕТ-001) (светлые круглые метки), полученный с использованием описанных в настоящем документе способов. Метаболит образовывался в больших количествах и накапливался со временем.

Таблица 6 Эталонное соединение НМС-С-01-А и биарилсульфонамидный метаболит (МЕТ-001)	
НМС-С-01-А	
МЕТ-001	

На фиг.2 представлен график зависимости концентрации в плазме (нг/мл) от времени после введения дозы (ч) для соединения СНМСА-10-В (темные круглые метки) и соответствующего метаболита - биарилсульфоновой кислоты (МЕТ-002) (светлые круглые метки), полученный с использованием описанных в настоящем документе способов. Метаболит обнаруживался временно, через 0,5 часа после введения.

Таблица 7 СНМСА-10-В и метаболит биарилсульфоновая кислота (МЕТ-002)	
СНМСА-10-В	
МЕТ-002	

15

В то время как эталонное соединение НМС-С-01-А давало биарилсульфонамидный метаболит (МЕТ001) в больших количествах (которые накапливались с течением

времени), соединение CHMSA-10-B не давало биарилсульфонамидного метаболита (MET001), а метаболит биарилсульфоновая кислота (MET002) обнаруживался только временно.

- 5 Таким образом, данные показывают, что описанные в настоящем документе соединения CHMSA демонстрируют *значительно повышенную* потенциальную пригодность для разработки в качестве лекарственного средства для применения у человека по сравнению с эталонным соединением (HMC-C-01-A).

10 Биологическое исследование 5
Анализ ионных каналов hERG

Ингибирование ионного канала гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG) опосредует реполяризирующий ток IKr в потенциале действия сердечной мышцы, что показывает, что он вносит свой вклад в электрическую активность, координирующую биение сердца. Когда способность hERG проводить электрический ток через клеточную мембрану подавляется или нарушается, это может привести к потенциально смертельному расстройству, называемому синдромом удлиненного интервала QT. Из-за этой связи между hERG и синдромом удлиненного интервала QT важно избегать ингибирования hERG при разработке лекарственных средств.

Активность соединений в отношении ионного канала hERG тестировали с использованием двух подходов: анализа связывания и автоматизированной системы «patch-clamp», метода Qpatch с использованием стабильно трансфицированных клеток яичника китайского хомячка (hERG-CHO). Клетки hERG-CHO культивировали в среде F12 Kaighn's Nutrient Mixture (Invitrogen) + 10% FBS при температуре 37 °C в течение 1-3 дней. Клетки выдерживали при температуре 30 °C от 24 до 48 часов перед применением системы «patch-clamp», чтобы увеличить амплитуду тока hERG. Впоследствии клетки собирали трипсинизацией и хранили в бессывороточной среде (SFM) в отсеке для подготовки клеток Qpatch до 6 часов при комнатной температуре, затем промывали, ресуспендировали во внеклеточном растворе и переносили в систему «patch-clamp» для записи данных.

35 Протокол напряжения patch-clamp: После достижения конфигурации «whole cell» клетку поддерживали при -80 мВ. Для измерения тока утечки подавался 50-миллисекундный импульс до -40 мВ, который вычитался из остаточного тока в оперативном режиме. Затем клетку деполяризовали до +20 мВ в течение 2 секунд, после чего последовал

односекундный импульс до -40 мВ, чтобы выявить остаточный ток hERG. Эту схему применяли каждые 5 секунд для отслеживания текущей амплитуды.

5 Внеклеточный раствор: 137 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1,8 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ D(+)-глюкоза, 10 мМ буфер HEPES (рН доведен до 7,4 с помощью NaOH).

10 После того, как была достигнута конфигурация «whole cell», сначала наносили внеклеточный раствор (контроль), и клетку стабилизировали в течение 2 минут во внеклеточном растворе. Затем кумулятивно применяли тестируемое соединение от низких до высоких концентраций. Клетку инкубировали с каждой исследуемой концентрацией в течение 5 минут. Во время каждой инкубации клетку многократно стимулировали с использованием протокола напряжения, описанного выше, и непрерывно контролировали амплитуду остаточного тока.

15 Критерии приемлемости:

(1) Пиковый остаточный ток > 100 пА в контроле.

(2) Начальное снижение («run-down») <30% и снижение прекращается перед первым нанесением тестируемого соединения.

(3) Токи утечки <50% от контрольных пиков остаточного тока в любое время.

20 (4) r_s <20 МОм на протяжении всего эксперимента.

25 Степень ингибирования (%) получали путем измерения амплитуды остаточного тока, индуцированного односекундным тестовым импульсом до -40 мВ после двухсекундного импульса до +20 мВ, до и после инкубации с тестируемым соединением. Разницу в токе нормализовали к контролю и умножали на 100, чтобы получить процент ингибирования.

30 Для кривых концентрации (log) ответа проводили подгонку по логистическому уравнению (три параметра, предполагающие полное блокирование тока при очень высоких концентрациях тестируемого соединения) для получения оценок 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀). Зависимость «концентрация-ответ» для каждого соединения была построена по процентному уменьшению амплитуды тока при последовательных концентрациях.

Результаты представлены в следующей таблице.

35

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) ⁽¹⁾
ABD599	4,9
ABD899	2,9
HMC-C-01-A	19,3
CHMSA-01-A	24
CHMSA-02-A	>100
CHMSA-03-A	>100

⁽¹⁾ IC₅₀ рассчитывали с использованием четырехпараметрического логистического уравнения, автоматически рассчитанного в Grafit версии 6.0.12 (Erithacus Software Ltd., доктор Робин Лезербарроу).

5

Данные демонстрируют, что соединения CHMSA, описанные в настоящем документе, обладают свойствами, обеспечивающими кардиологическую безопасность, необходимую для лекарственного средства, активного при пероральном введении, и имеют преимущества по безопасности по сравнению с эталонными соединениями, такими как ABD599 и ABD899, при этом CHMSA-02-A и CHMSA-03-A демонстрируют особенно благоприятный профиль.

10

Биологическое исследование 6

Анализ ингибирования цитохрома P450 человека

15

Ингибирование ферментов цитохрома P450 (CYP450) является одной из основных причин межлекарственных взаимодействий при клиническом применении и может осложнить или остановить разработку нового лекарственного средства.

20

Способность тестируемых соединений ингибировать пять наиболее значимых ферментов цитохрома P450 измеряли путем определения активности ферментов цитохрома P450 в рекомбинантных препаратах цитохрома, называемых бактосомами (Сурех Ltd, Данди, Шотландия, Великобритания DD2 1NH), в присутствии специфичного маркерного субстрата. Бактосомы являются высокоэффективным и экономичным источником рекомбинантных CYP450, которые обладают более высокой удельной активностью фермента по сравнению с другими источниками, такими как микросомы печени. Если соединение подавляет активность фермента, скорость исчезновения маркерного субстрата снижается. Были проанализированы следующие изоформы CYP450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Исследование потенциала

25

ингибирования CYP450 в бактосомах принято в качестве ценной модели, позволяющей быстро прогнозировать потенциальные межлекарственные взаимодействия *in vivo* (см., например, Weaver *et al.*, 2003).

5 Бактосомы были получены из коммерческого источника (Сурех, Шотландия, Великобритания). Тестируемые соединения инкубировали с бактосомами в 6 концентрациях. Образцы инкубировали в течение 10 минут, после чего реакцию останавливали и образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС мониторинга множественных реакций (MRM) на наличие/количество маркерного субстрата.

10

Ферменты CYP450 (конечный белок 75 пмоль/мл для CYP1A2; 12,5 пмоль/мл для CYP2C19; и 25 пмоль/мл для CYP2C9, 2D6 и 3A4), 0,1 М фосфатный буфер с pH 7,4, маркер и тестируемое соединение (конечная концентрация 50, 15,8, 5, 1,58, 0,5 и 0,158 мкМ; разбавление из 10 мМ исходного раствора с получением конечной концентрации

15 ДМСО 1%) предварительно инкубировали при температуре 37 °С в течение 5 минут.

Реакцию инициировали добавлением 20 мкл 10 мМ НАДФН в фосфатном буфере. Конечный объем инкубации составлял 200 мкл. Для каждого анализа ингибирования CYP450 использовали следующие контрольные ингибиторы: CYP1A2: α -нафтофлавон; CYP2C9: сульфафеназол; CYP2C19: транилципромин; CYP2D6: хинидин; CYP3A4:

20 кетоконазол.

Каждое соединение инкубировали в течение 10 минут при температуре 37 °С. Реакции останавливали добавлением метанола (конечный состав 1:1, водн.:метанол). Планшеты для инкубации встряхивали, охлаждали при температуре 20 °С в течение 2 часов и

25 центрифугировали при 3500 об/мин в течение 15 минут при температуре 4 °С для осаждения белка. Затем супернатант переносили во флаконы для анализа с использованием МС/MRM в условиях, показанных в следующей таблице.

Таблица 9 Условия МС	
ВЭЖХ:	Waters Alliance 2790
МС/МС:	Triple Quadrupole Quattro Ultima (Micromass, Манчестер)
Программное обеспечение:	Analyst 1.5
Режим ионизации:	ИЭР+
Режим сканирования:	Мониторинг множественных реакций (MRM)
Колонка:	Devosil C30
Температура колонки (°C):	40
Фаза А:	0,1% муравьиная кислота в воде
Фаза В:	0,1% муравьиная кислота в метаноле
Градиент	97% А (0 - 0,3 мин), 5% А (0,55 - 1,55 мин), 97% А (1,6 мин)
Время остановки	2,5 мин
Объем впрыска (мкл):	30
Скорость потока (мл/мин):	1,2

Значения IC_{50} определяли линейным преобразованием в Microsoft Excel.

Данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 10					
Ингибирование CYP450 человека					
Соединение	IC ₅₀ (мкМ)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
ABD899	>25	3,9	7,3	45,3	21,6
HMC-C-01-A	25	21	>25	16,6	>25
HMC-C-08-A	27	6,7	30	19	29
HMC-C-09-A	23	34	>50	>50	33
HMC-C-10-B	>16	2,4	8,5	>16	9,2
HMC-C-11-A	11	2,7	5,1	9,3	12
HMC-N-05-A	36	27	>50	>50	>50
CHMSA-01-A	>50	39,4	>50	>50	>50
CHMSA-02-A	>50	>50	>50	>50	>50
CHMSA-02-B	>10	>10	>10	>10	>10
CHMSA-03-A	>50	14,7	>50	>50	>50
CHMSA-05-A	>50	7	36,6	>50	26,3
CHMSA-08-B	>10	>25	>25	>10	ND
CHMSA-09-A	>25	>25	25	>25	>25
CHMSA-11-A	>10	>10	25	>10	ND

ND: – не определено

Данные показывают, что соединения CHMSA, описанные в настоящем документе, демонстрируют пониженную способность к взаимодействию с лекарственными средствами по сравнению с эталонными соединениями, при этом соединения CHMSA-01-A, CHMSA-02-A и CHMSA-03-A демонстрируют особенно хороший профиль.

Биологическое исследование 7

Артрит, индуцированный коллагеном, у мышей

10

Для всех процедур использовали самцов мышей DBA/1j в возрасте от семи до восьми недель. Животных размещали группами по 10, содержали при температуре 21 °C ± 2 °C с 12-часовыми циклами свет/темнота и со свободным доступом к пище и воде. Полный адъювант Фрейнда (CFA) был приготовлен путем эмульгирования бычьего коллагена типа II в концентрации 4 мг/мл с 4 мг/мл суспензии *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra в неполном адъюванте Фрейнда (IFA) (0,85 мл парафинового масла и 0,15 мл моноолеата маннида) в соотношении 1:1 (об./об.). Всех мышей иммунизировали подкожно 200 мкг бычьего коллагена II типа в CFA. 21 день спустя всех мышей иммунизировали подкожно

15

100 мкг бычьего коллагена II типа в IFA. У мышей начали развиваться признаки и симптомы артрита после «бустерной» иммунизации.

Для макроскопической оценки артрита следующие признаки отслеживали на каждой лапе каждой мыши три раза в неделю и суммировали для получения индекса артрита (AI) (максимальный AI для одного животного равен 16):

- 0 = нет видимых проявлений артрита.
- 1 = отек и/или эритема 1 пальца.
- 10 2 = отек и/или эритема 2 пальцев.
- 3 = отек и/или эритема более чем 2 пальцев.
- 4 = тяжелый артрит всей лапы и пальцев.

Животных разделяли на группы лечения со средним индексом артрита 2,5, а затем вводили один раз в сутки в течение 14 дней соединение: тестируемые соединения через желудочный зонд, или положительный контроль этанерцепт путем подкожной инъекции в дозе 10 мг/кг. После завершения эксперимента мышей умерщвляли.

Данные были проанализированы путем получения среднего значения индекса артрита для каждой группы лечения. Затем средний индекс артрита сравнивали с индексом артрита у контрольных (не получавшие лечение) животных, используя следующую формулу для получения ингибирования заболевания в процентах.

$$\% \text{ ингибирования } = 100 - \left[\frac{\text{средний индекс артрита: животные из группы лечения}}{\text{средний индекс артрита: животные, не получавшие лечение}} * 100 \right]$$

25

Данные сведены в следующую таблицу.

Соединение	Доза (мг/кг/сутки)	Ингибирование заболевания, %
ABD899	10	77
HMC-C-01-A	10	40
HMC-N-01-A	10	45
HMC-C-02-A	10	61
HMC-N-02-A	10	36
HMC-C-01-B	10	26
HMC-N-01-B	10→1 (*)	38
CHMSA-01-A	10	63
CHMSA-03-A	10	62

(*) Снижена с 10 до 1 мг/кг/сутки из-за смертности.

На фиг. 3 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для тестируемого соединения CHMSA-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки через
5 желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

На фиг. 4 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для тестируемого соединения CHMSA-03-A в дозе 10 мг/кг/сутки через
10 желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

На фиг. 5 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения ABD899 в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки, светлые квадратные метки), контроля (темные круглые метки) и положительного контроля, зарегистрированного для продажи лекарственного средства этанерцепт
15 (треугольные метки).

На фиг. 6 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения HMC-C-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).
20

Эти данные показывают, что соединения CHMSA, описанные в настоящем документе, при пероральном введении проявляют превосходную активность *in vivo* по предотвращению прогрессирования установленного тяжелого артрита.

Эталонные соединения

Выше в настоящем документе упомянуты следующие эталонные соединения.

Таблица 12	
Эталонные соединения	
Соединение	Структура
HMC-C-01-A	
ABD599	
ABD735	
ABD836	
ABD899	
ABD900	
REF001	

Выше были описаны принципы, предпочтительные варианты реализации и режимы выполнения настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное конкретными обсуждаемыми вариантами реализации. Напротив, вышеописанные варианты реализации следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие. Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут вносить изменения в эти варианты реализации, не выходя за пределы объема настоящего изобретения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящем документе цитируется ряд публикаций для более полного описания и раскрытия изобретения и уровня техники, к которому это изобретение относится.

5 Полные ссылки на эти публикации приведены ниже.

Каждая из этих публикаций полностью включена в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была указана отдельно.

10

Astry *et al.*, 2011, "A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis", J Interferon Cytokine Res., Vol. 31, pp.927-940.

Auld *et al.*, 2009, "A basis for reduced chemical library inhibition of firefly luciferase obtained from directed evolution", J. Med. Chem., Vol. 52, No. 5, pp. 1450-1458.

15

Bahmanyar *et al.*, 2010, "Aminotriazolopyridines and their use as kinase inhibitors", international patent publication number WO 2010/027500 A1 published 11 March 2010.

Baud *et al.*, 2009, "Is NFκB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls", Nat. Rev. Drug Disc., Vol. 8, pp. 3340.

20

Billiau, 2010, "Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTXresistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis", Rheumatology (Oxford), Vol. 49, pp. 15501558.

Brennan *et al.*, 1992, "Enhanced expression of tumor necrosis factor receptor mRNA and protein in mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis synovial joints", Eur. J. Immunol., Vol. 22, pp. 19071912.

25

Brennan *et al.*, 1996, "Cytokines in autoimmunity", Curr. Opin. Immunol., Vol. 8, pp. 872877.

Bridges *et al.*, 2014, "Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria", Biochem. J., Vol. 462, No. 3, pp. 475-487.

30

Bursulaya *et al.*, 2018, "Aza-indazole compounds for use in tendon and/or ligament injuries", international patent publication number WO 2018/055551 A1 published 29 March 2018.

Chimenti *et al.*, 2015, "The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis", Cell Death and Disease, Vol. 17, No. 6, e1887.

35

Dallas *et al.*, 2011, "Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection", J. Clin. Invest., Vol. 121, pp. 25342542.

Ellinghaus *et al.*, 2013, "BAY 87-2243, a highly potent and selective inhibitor of hypoxia-induced gene activation has antitumor activities by inhibition of mitochondrial complex I", Cancer Med., Vol. 2, No. 5, pp. 611-624.

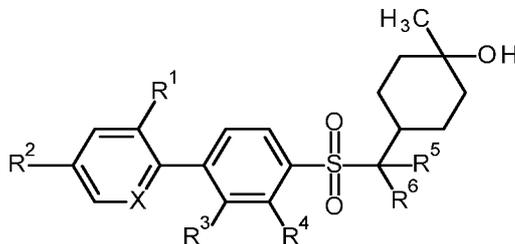
- Evans *et al.*, 2005, "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", BMJ, Vol. 330, pp. 1304-1305.
- Fearon *et al.*, 2016 "Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis", Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 12, pp. 385397.
- 5 Fiorillo *et al.*, 2016, "Repurposing atovaquone: targeting mitochondrial complex III and OXPHOS to eradicate cancer stem cells", Oncotarget, Vol. 7, pp. 34084-34099.
- Firestein, 2005 "Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", J. Clin. Rheumatol., Vol. 11. pp. S39-S44.
- Ganeshan *et al.*, 2014, "Metabolic Regulation of Immune Responses", Ann. Rev. Immunol.,
10 Vol. 32, pp. 609-634.
- Garcia-Carbonnel *et al.*, 2016, "Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes", Arthritis Rheumatol., Vol. 68, No. 7, pp. 1614-1626.
- Greig *et al.*, 2010a, "Aryl-phenyl-sulfonamido-cycloalkyl compounds and their use", international patent publication number WO 2010/032009 A1 published
15 25 March 2010.
- Greig *et al.*, 2010b, "Aryl-phenyl-sulfonamido-phenylene compounds and their use", international patent publication number WO 2010/032010 A1 published
25 March 2010.
- Jiang *et al.*, 2013, "Letm1, the mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter, is essential for normal
20 glucose metabolism and alters brain function in Wolf–Hirschhorn syndrome", PNAS, E2249-E2254.
- Jung *et al.*, 2014, "Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis", J. Immunol. Res., Vol. 2014, p. 263625.
- Kang *et al.*, 2015, "Combinations of kinase inhibitors protecting myoblasts against hypoxia",
25 PLOS, PLoS ONE 10(6): e0126718.
- Karsenty *et al.*, 2002, "Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development", Dev. Cell., Vol. 2, pp. 389406.
- Klareskog *et al.*, 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis," Nat. Clin. Pract. Rheumatol., Vol.
30 2, pp. 425-433.
- Kleyer *et al.*, 2014, "Arthritis and bone loss: a hen and egg story", Curr. Opin. Rheumatol., Vol. 26, No. 1, pp. 80-84.
- Koppenol *et al.*, 2011, "Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism", Nat. Rev. Cancer, Vol. 11, No. 5, pp. 325–337.
- 35 LeBleu *et al.*, 2014, "PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis", Nat. Cell Biol., Vol. 16, pp. 992-1003.

- Long, 2012, "Osteoimmunology: the expanding role of immunoreceptors in osteoclasts and bone remodeling", Bone Key Rep., Vol. 1, p. 59.
- Malemud *et al.*, 2010, "Myeloid-related protein activity in Rheumatoid Arthritis", International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, Vol. 2, pp. 97111.
- 5 Mantovani, 2009, "Inflaming metastasis", Nature, Vol. 457, pp. 3637.
- McInnes *et al.*, 2011, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis", N. Engl. J. Med., Vol. 365, No. 23, 2205-2219.
- Nutsch *et al.* 2011, "When T cells run out of breath: the HIF-1 α story", Cell, Vol. 146, No. 5 pp. 673-674.
- 10 Ogata *et al.*, 2012, "Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis", Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord., Vol. 5, pp. 2742.
- Oslob *et al.*, 2016, "4-Methylsulfonyl-substituted piperidine urea compounds for the treatment of dilated cardiomyopathy (DCM)", international patent publication number WO 2016/118774 A1 published 28 July 2016.
- 15 Patel *et al.*, 2014, "*N*(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-phenyl-benzenesulfonamide and *N*-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use", international patent publication number WO 2014/207445 A1 published 31 December 2014.
- Patel *et al.*, 2016, "*N*(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-phenyl-benzenesulfonamide and *N*-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use", international patent publication number WO 2016/097001 A1 published 23 June 2016.
- 20 Perl, 2017, "Metabolic Control of Immune System Activation in Rheumatic Diseases", Arthritis & Rheumatology, Vol. 69, No. 12, pp. 2259-2270.
- 25 Philchenkov *et al.*, 2004, "Caspases and cancer: mechanisms of inactivation and new treatment modalities", Exp. Oncol., Vol 26, pp 82-97.
- Pollak, 2014, "Overcoming drug development bottlenecks with repurposing: repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment", Nat. Med., Vol. 20, No. 6, pp. 591-593.
- 30 Procaccini *et al.*, 2012, "Intracellular metabolic pathways control immune tolerance", Trends Immunol., Vol. 33, No. 1, pp. 1-7.
- Roodman, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 1068, pp. 100-109.
- Scott *et al.*, 2010, "Rheumatoid Arthritis", Lancet, Vol. 376, pp. 1094-1108.
- 35 Smolen *et al.*, 2015, "Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges", Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 11, pp. 276-289.
- Spies *et al.*, 2012, "Energy metabolism and rheumatic diseases: from cell to organism", Arthritis Research & Therapy, Vol. 14, p. 216.

- Steger *et al.*, 2011, "Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion", Ther. Adv. Med. Oncol., Vol. 3, pp. 233-243.
- Straub *et al.*, 2010, "Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases", J. Intern. Med., Vol. 267, No. 6, pp. 543-560.
- 5 Sun, 2010, "Mechanical loading, cartilage degradation and arthritis", Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1211, pp. 37-50.
- Takayanagi, 2009, "Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone", Nature Reviews Rheumatology, Vol. 5, pp. 667-676.
- Tanaka *et al.*, 2003, "Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and
10 function", J. Bone Miner. Metab., Vol. 21, pp. 123-133.
- Weinberg *et al.*, 2010, "Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Vol. 107, No. 19, pp. 8788–8793.
- Weaver, *et al.*, 2003, "Cytochrome p450 inhibition using recombinant proteins and mass
15 spectrometry/multiple reaction monitoring technology in a cassette incubation", Drug Metabolism and Disposition, Vol. 31, No. 7, pp. 955-966.
- Weyand *et al.*, 2017a, "Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis", Nature Reviews Rheumatology, Vol. 13, pp. 291-301.
- Weyand *et al.*, 2017b, "Metabolic Signatures of T-cells and Macrophages in Rheumatoid
20 Arthritis", Curr. Opin. Immunol., Vol. 46, pp. 112-120.
- Wheaton *et al.*, 2014, "Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis", eLife, Vol. 3, e02242.
- Yang *et al.*, 2013, "Phosphofructokinase deficiency impairs ATP generation, autophagy, and redox balance in rheumatoid arthritis T cells", J. Exp. Med., Vol. 210, pp. 2119-2134.
- 25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы:



5

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват;
где:

10

=X- независимо представляет собой -CH= или -N=;

-R¹ независимо представляет собой H или -R^{1X};

-R^{1X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{1C}, -R^{1F} или -CN;

15

-R^{1C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;

-R^{1F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;

20

-R² независимо представляет собой -H или -R^{2X};

-R^{2X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{2C}, -R^{2F} или -CN;

-R^{2C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;

-R^{2F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;

25

-R³ независимо представляет собой -H или -R^{3X};

-R^{3X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{3C}, -R^{3F} или -CN;

-R^{3C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;

30

-R^{3F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;

- R⁴ независимо представляет собой -H или -R^{4X};
-R^{4X} независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{4C}, -R^{4F} или -CN;
-R^{4C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
- 5 -R^{4F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- R⁵ независимо представляет собой -H или -R^{5X};
-R^{5X} независимо представляет собой -F, -R^{5C} или -R^{5F};
- 10 -R^{5C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил;
-R^{5F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- 15 -R⁶ независимо представляет собой -H или -R^{6X};
-R^{6X} независимо представляет собой -F, -R^{6C} или -R^{6F};
-R^{6C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃ алкил; и
-R^{6F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или
- 20 разветвленный C₁₋₃ фторалкил;
- или R⁵ и R⁶ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C₃₋₆ циклоалкил.
- 25 2. Соединение по п.1, в котором =X- представляет собой -CH=.
3. Соединение по п.1, в котором =X- представляет собой -N=.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором -R¹ представляет собой -R^{1X}.
- 30 5. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором -R¹ представляет собой -H.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором -R^{1X}, если присутствует, независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.
- 35 7. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором -R^{1X}, если присутствует, представляет собой -F.

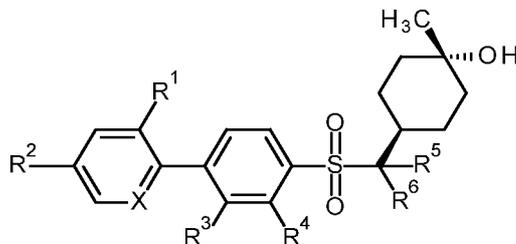
8. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.
- 5 9. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.
10. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1C}$.
- 10 11. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1F}$.
12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором $-R^{1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- 15 13. Соединение по любому из пп. 1-12, в котором $-R^{1F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
14. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором $-R^2$ представляет собой $-R^{2X}$.
- 20 15. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором $-R^2$ представляет собой $-H$.
16. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.
- 25 17. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
18. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.
- 30 19. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.
- 35 20. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2C}$.

21. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2F}$.
- 5 22. Соединение по любому из пп. 1-21, в котором $-R^{2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
23. Соединение по любому из пп. 1-22, в котором $-R^{2F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- 10 24. Соединение по любому из пп. 1-23, в котором $-R^3$ представляет собой $-R^{3X}$.
25. Соединение по любому из пп. 1-23, в котором $-R^3$ представляет собой $-H$.
26. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.
- 15 27. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
- 20 28. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.
29. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.
- 25 30. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3C}$.
- 30 31. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3F}$.
32. Соединение по любому из пп. 1-31, в котором $-R^{3C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- 35 33. Соединение по любому из пп. 1-32, в котором $-R^{3F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
34. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором $-R^4$ представляет собой $-R^{4X}$.

35. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором $-R^4$ представляет собой $-H$.
- 5 36. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.
37. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
- 10 38. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.
39. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.
- 15 40. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{4C}$.
41. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором $-R^{4X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{4F}$.
- 20 42. Соединение по любому из пп. 1-41, в котором $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- 25 43. Соединение по любому из пп. 1-42, в котором $-R^{4F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
44. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ представляет собой $-R^{5X}$.
- 30 45. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ представляет собой $-H$.
46. Соединение по любому из пп. 1-45, в котором $-R^{5X}$ независимо представляет собой $-F$, $-R^{5C}$ или $-R^{5F}$.
- 35 47. Соединение по любому из пп. 1-45, в котором $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

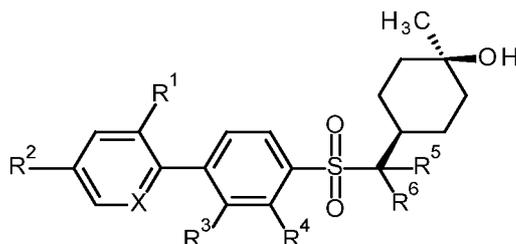
48. Соединение по любому из пп. 1-45, в котором $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{5C}$.
- 5 49. Соединение по любому из пп. 1-45, в котором $-R^{5X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{5F}$.
50. Соединение по любому из пп. 1-49, в котором $-R^{5C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- 10 51. Соединение по любому из пп. 1-50, в котором $-R^{5F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
52. Соединение по любому из пп. 1-51, в котором $-R^6$ представляет собой $-R^{6X}$.
- 15 53. Соединение по любому из пп. 1-51, в котором $-R^6$ представляет собой $-H$.
54. Соединение по любому из пп. 1-53, в котором $-R^{6X}$ независимо представляет собой $-F$, $-R^{6C}$ или $-R^{6F}$.
- 20 55. Соединение по любому из пп. 1-53, в котором $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
56. Соединение по любому из пп. 1-53, в котором $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{6C}$.
- 25 57. Соединение по любому из пп. 1-53, в котором $-R^{6X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{6F}$.
58. Соединение по любому из пп. 1-57, в котором $-R^{6C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- 30 59. Соединение по любому из пп. 1-58, в котором $-R^{6F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- 35 60. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ и $-R^6$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил.

61. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ и $-R^6$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.
62. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ и $-R^6$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.
- 5
63. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ и $-R^6$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопентил.
- 10
64. Соединение по любому из пп. 1-43, в котором $-R^5$ и $-R^6$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил.
65. Соединение по любому из пп. 1-64, представляющее собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



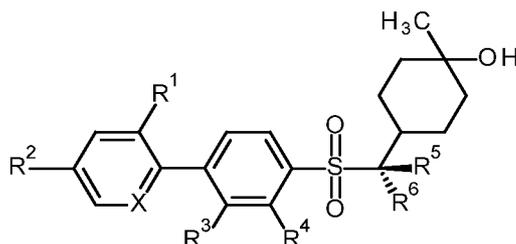
15

66. Соединение по любому из пп. 1-64, представляющее собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:

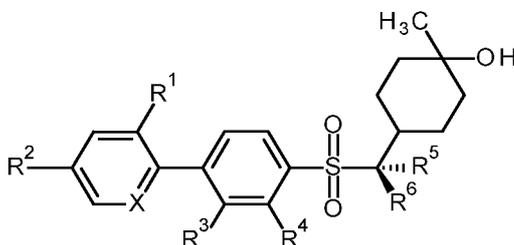


20

67. Соединение по любому из пп. 1-66, в котором $-R^5$ и $-R^6$ являются разными, и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



68. Соединение по любому из пп. 1-66, в котором $-R^5$ и $-R^6$ являются разными, и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:



5

69. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:
CHMSA-01, CHMSA-02, CHMSA-03, CHMSA-04, CHMSA-05, CHMSA-06, CHMSA-07, CHMSA-08, CHMSA-09, CHMSA-10, CHMSA-11 и CHMSA-12.

10

70. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:
CHMSA-01-A, CHMSA-02-A, CHMSA-03-A, CHMSA-04-A, CHMSA-05-A, CHMSA-06-A, CHMSA-07-A, CHMSA-08-A, CHMSA-09-A, CHMSA-10-A, CHMSA-11-A и CHMSA-12-A.

15

71. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение одной из следующих формул, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват:
CHMSA-01-B, CHMSA-02-B, CHMSA-03-B, CHMSA-04-B, CHMSA-05-B, CHMSA-06-B, CHMSA-07-B, CHMSA-08-B, CHMSA-09-B, CHMSA-10-B, CHMSA-11-B и CHMSA-12-B.

20

72. Композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-71 и носитель, разбавитель или наполнитель.

25

73. Способ получения композиции, включающий стадию смешивания соединения по любому из пп. 1-71 и носителя или разбавителя.

74. Соединение по любому из пп. 1-71 для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

30

75. Соединение по любому из пп. 1-71 для применения в способе лечения расстройства.
- 5 76. Применение соединения по любому из пп. 1-71 для производства лекарственного средства для лечения расстройства.
- 10 77. Способ лечения расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-71.
- 15 78. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
расстройства, связанного с изменениями клеточного метаболизма.
- 20 79. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
аутоиммунного/воспалительного расстройства; рака; или расстройства, опосредованного остеокластами.
- 25 80. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, эозинофильного лейкоза, глиобластомы, меланомы, рака яичника, резистентного к химиотерапии рака, резистентного к лучевой терапии рака, воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), аутоиммунного гепатита, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или гнойного гидраденита.
- 30 81. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
аутоиммунного/воспалительного расстройства.
- 35

82. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
- воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит;
- 5 реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; системной красной волчанки; волчаночного нефрита; системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита;
- 10 болезни Крона; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); гнойного гидраденита; увеита; фиброза легких; неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП); неалкогольного стеатогепатита (НАСГ); аллергического заболевания (включая, например, атопию, аллергический ринит, атопический дерматит, анафилаксию,
- 15 аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический гастроэнтерит, гиперчувствительный пневмонит); аллергии; диабета I типа; ревматической лихорадки; глютеновой болезни; энцефалита; оофорита; первичного билиарного цирроза; инсулинорезистентного диабета; аутоиммунной недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона); аутоиммунного гепатита; аутоиммунного оофорита;
- 20 аутоиммунного орхита; аутоиммунной гемолитической анемии; пароксизмальной холодной гемоглобинурии; болезни Бехчета; аутоиммунной тромбоцитопении; аутоиммунной нейтропении; злокачественной анемии; врожденной апластической анемии; аутоиммунной коагулопатии; миастении гравис; аутоиммунного полиневрита; пемфигуса; ревматического кардита;
- 25 синдрома Гудпасчера; посткардиотомического синдрома; полимиозита; дерматомиозита; синдрома раздраженного кишечника; панкреатита; гастрита, красного плоского лишая; гиперчувствительности замедленного типа; хронического воспаления легких; легочного альвеолита; легочной гранулемы; воспаления десен; заболевания эндодонта; заболевания пародонта;
- 30 гиперчувствительного пневмонита; сенной лихорадки; анафилаксии; кожной аллергии; крапивницы; подагры; поликистоза почек; криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS); синдрома Макл-Уэллса; синдрома Гийена-Барре; хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии; отторжения органа или трансплантата; хронического отторжения аллотрансплантата;
- 35 острого или хронического заболевания «трансплантат против хозяина»; дерматита; атопического дерматомиозита; болезни Грейвса; аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото); пузырчатки; васкулитного синдрома; опосредованного иммунными комплексами васкулита; бронхита;

кистозного фиброза; пневмонии; отека легких; легочной эмболии; саркоидоза; гипертонии; эмфиземы; дыхательной недостаточности; острого респираторного дистресс-синдрома; болезни BENTA или полимиозита.

- 5 83. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; системную красную волчанку; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; волчаночного нефрита; системного склероза;
10 воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона или рассеянного склероза.
84. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
15 рака.
85. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
множественной миеломы; лимфомы; лейкоза; карциномы или саркомы.
20
86. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
лимфомы Ходжкина; неходжкинской лимфомы; лимфоцитарной лимфомы; гранулоцитарной лимфомы; моноцитарной лимфомы; диффузной
25 крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL); лимфомы из клеток мантии (ЛКМ); фолликулярной лимфомы (ФЛ); лимфомы, связанной с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT); лимфомы маргинальной зоны; Т-клеточной лимфомы; лимфомы маргинальной зоны или лимфомы Беркитта.
- 30 87. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ); острого миелоидного лейкоза (ОМЛ); острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ); лимфобластного Т-клеточного лейкоза; хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ);
35 волосатоклеточного лейкоза; острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза; острого эозинофильного лейкоза; иммунобластного крупноклеточного лейкоза; мегакариобластного лейкоза; острого мегакариоцитарного лейкоза; промиелоцитарного лейкоза; эритролейкоза или плазмцитомы.

88. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

5 рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака полости рта или глотки (включая, например, рак губы, языка, рта, гортани, глотки, слюнной железы, слизистой оболочки рта); рака пищевода; рака желудка; рака тонкой кишки; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака протоков печени; рака желчных путей;

10 рака поджелудочной железы; рака костей; рака соединительной ткани; рака кожи; рака шейки матки; рака матки; рака тела матки; рака эндометрия; рака вульвы; рака влагалища; рака яичек; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника; рака уретры; рака уха; рака глаза; глиомы; рака спинного мозга; рака центральной нервной системы; рака периферической нервной системы; менингеального рака; рака щитовидной железы; аденокарциномы;

15 астроцитомы; слуховой невромы; анапластической астроцитомы; базально-клеточной карциномы; бластоглиомы; хориокарциномы; хордомы; краниофарингиомы; кожной меланомы; цистаденокарциномы; эмбриональной карциномы; эпендимомы; эпителиальной карциномы; рака желудка; рака мочеполовых путей; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи; гемангиобластомы; гепатоклеточной карциномы, почечно-клеточной карциномы (ПКР); гепатомы; крупноклеточной карциномы; медуллярной карциномы щитовидной железы; медуллобластомы; менигиомы, мезотелиомы; миеломы; нейробластомы; олигодендроглиомы; эпителиального рака яичника;

20 папиллярной карциномы; папиллярной аденокарциномы; параганглиомы; опухоли паращитовидной железы; феохромоцитомы; пинеаломы; плазмоцитомы; ретинобластомы; карциномы сальных желез; семиномы; меланомы; плоскоклеточной карциномы; карциномы потовых желез; синовиомы; рака щитовидной железы; увеальной меланомы или опухоли Вильмса.

30

89. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

35 рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака желудка; рака поджелудочной железы; рака костей; рака кожи; рака шейки матки; рака матки; рака эндометрия; рака яичек; рака мочевого пузыря; рака почки; рака глаза; рака печени; глиомы; рака щитовидной железы; аденокарциномы; астроцитомы;

слуховой невромы; анапластической астроцитомы; кожной меланомы; рака желудка; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи; гепатоцеллюлярной карциномы; почечно-клеточной карциномы (ПКР); меланомы или плоскоклеточного рака.

5

90. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака поджелудочной железы; рака костей; рака печени; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи или меланомы.

10

91. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

15

опухоли Аскина; гроздевидной саркомы; хондросаркомы; эндотелиосаркомы; саркомы Юинга; злокачественной гемагиоэндотелиомы; злокачественной шванномы; остеосаркомы; стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST); миксосаркомы; альвеолярной саркомы мягких тканей; ангиосаркомы; листовидной цистосаркомы; дерматофибросаркомы; десмоидной опухоли; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; внескелетной хондросаркомы; остеосаркомы; фибросаркомы; гемагиоперицитомы; гемангиосаркомы; саркомы Капоши; лейомиосаркомы; липосаркомы; лимфангиосаркомы; лимфангиоэндотелиосаркомы; лимфосаркомы; злокачественной опухоли оболочки периферических нервов; нейрофибросаркомы; плексиформной фиброгистиоцитарной опухоли; рабдомиосаркомы или синовиальной саркомы.

20

25

92. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

30

устойчивого к лечению рака (включая, например, резистентный к химиотерапии рак и резистентный к лучевой терапии рак); метастатического рака; метастазов или рецидивирующего рака.

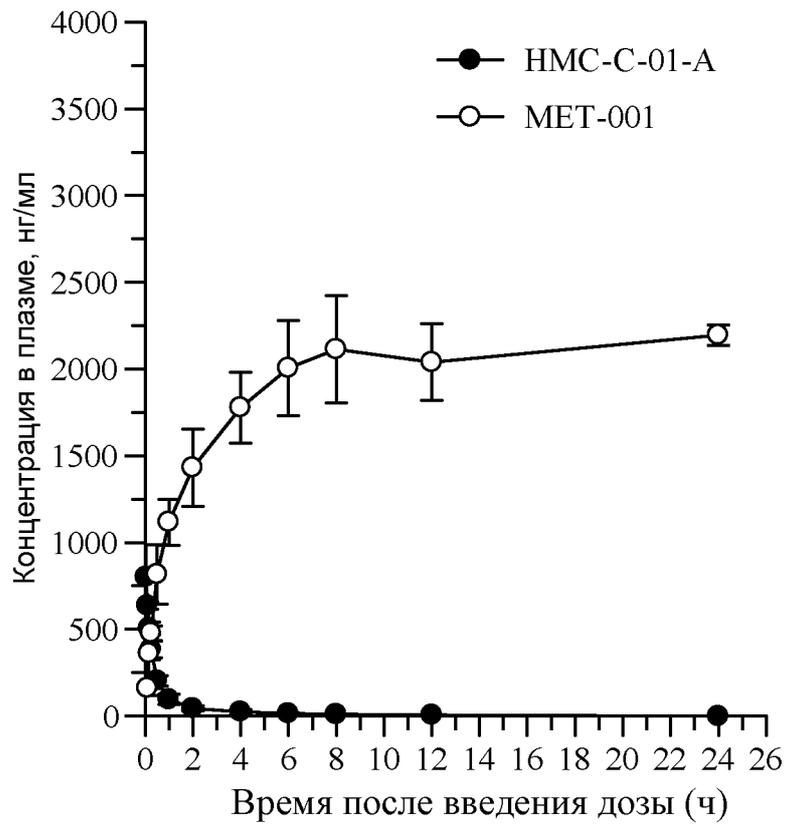
35

93. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:

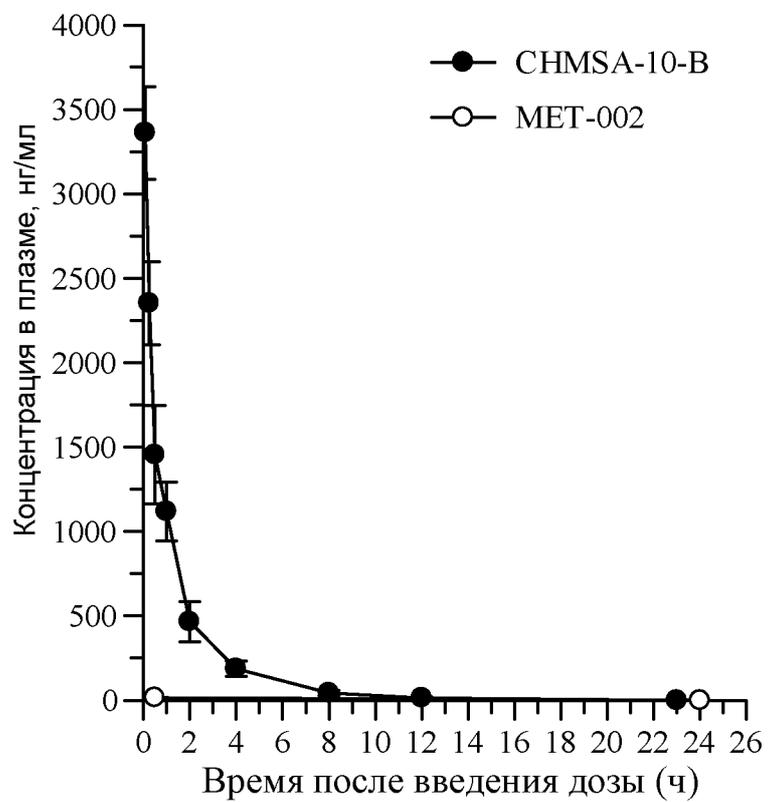
расстройства, опосредованного остеокластами.

94. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
- ревматоидного артрита; остеопороза; болезни Педжета; остеопетроза; остеоартрита; эктопического костеобразования; потери костной массы, связанной с эндометриозом; неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль или метастазы, и включая, например, рак кости; остеосаркому или остеому); связанное с раком заболевание костей (включая, например, метастатическое заболевание костей, связанное, например, с раком молочной железы, раком легкого, раком предстательной железы или множественной миеломой; изменения минерализации и плотности костей, связанные с раком, включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком); метастазов в кости (включая, например, остеолитические метастазы в кости); гиперкальциемии (включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком; гиперкальциемию, вызванную состояниями, связанными с повышенной резорбцией кости (включая, например, гиперкальциемию, вызванную интоксикацией витамином D, первичным или третичным гиперпаратиреозом, иммобилизацией или саркоидозом); или асептического расшатывания протезных имплантатов (например, искусственных суставов, например, коленей, бедер и т.д.).
95. Соединение для применения по п. 75, применение по п. 76 или способ по п. 77, где указанное лечение представляет собой лечение:
- ревматоидного артрита; остеопороза; неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль или метастазы, и включая, например, рак костей; остеосаркому или остеому); связанного с раком заболевания костей (включая, например, метастатическое заболевание костей, связанное, например, с раком молочной железы, раком легкого, раком предстательной железы или множественной миеломой; изменения минерализации и плотности костей, связанные с раком, включая, например, гиперкальциемию, связанную с раком); или метастазов в кости (включая, например, остеолитические метастазы в кости).

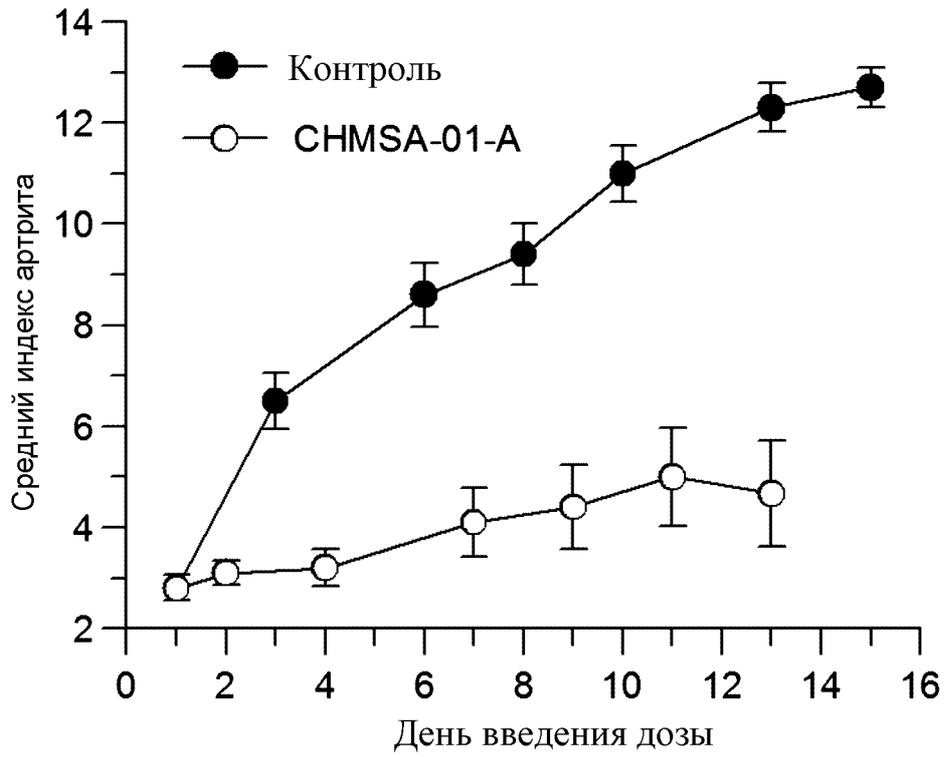
ФИГУРА 1



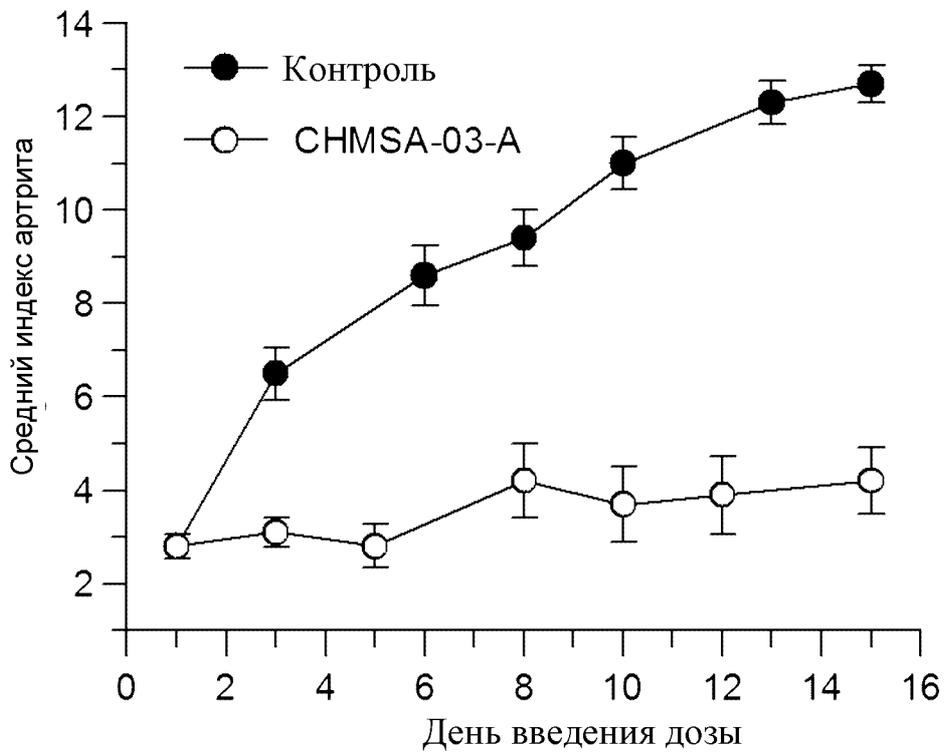
ФИГУРА 2



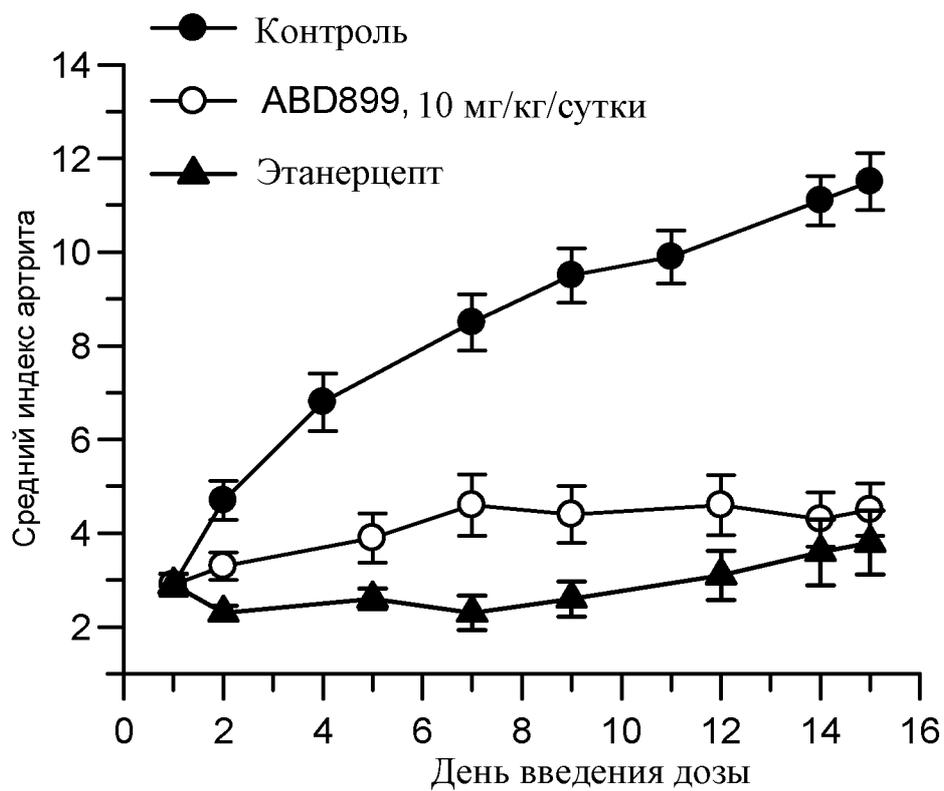
ФИГУРА 3



ФИГУРА 4



ФИГУРА 5



ФИГУРА 6

