



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.24

(21) Номер заявки
202092185

(22) Дата подачи заявки
2019.03.15

(51) Int. Cl. C07D 255/02 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ БЕЛКА НА ОСНОВЕ
ТРИАЗАЦИКЛОДОДЕКАНСУЛЬФОАМИДА ("TCD")

(31) 62/643,931; 62/803,704

(32) 2018.03.16; 2019.02.11

(33) US

(43) 2021.02.03

(86) PCT/US2019/022533

(87) WO 2019/178510 2019.09.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЕЗАР ЛАЙФ САЙНСИЗ (US)

(72) Изобретатель:
Джонсон Генри (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) REENA CHAWLA ET AL.:
"Tuning Side Arm Electronics in Unsymmetrical
Cyclotriazadisulfonamide (CADA) Endoplasmic
Reticulum (ER) Translocation Inhibitors to
Improve their Human Cluster of Differentiation
4 (CD4) Receptor Down-Modulating Potencies",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.
59, no. 6, 14 March 2016 (2016-03-14), pages
2633-2647, XP055582984, US, ISSN: 0022-2623,
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01832, the whole
document, Scheme 1, page 2634; figure 1; compounds
25-40

WO-A2-02080856

WO-A1-9625167

VICTOR VAN PUYENBROECK ET AL.:

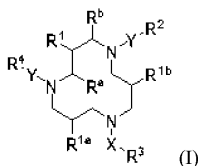
"A Proteomic Survey Indicates Sortilin as a
Secondary Substrate of the ER Translocation Inhibitor
Cyclotriazadisulfonamide (CADA)", MOLECULAR
& CELLULAR PROTEOMICS, vol. 16, no.
2, 20 December 2016 (2016-12-20), pages
157-167, XP055582962, US, ISSN: 1535-9476, DOI:
10.1074/mcp.M116.061051, abstract; figure 1; table 1,
figure 1; table 1

NATALIYA CHERNICHENKO ET AL.:

"Synthesis of Dansyl-Substituted Cryptands
Containing Triaza-cycloalkane Moieties and
their Evaluation as Fluorescent Chemosensors",
SYNLETT, vol. 28, no. 20, 21 September 2017
(2017-09-21), pages 2800-2806, XP055582964, DE,
ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/S-0036-1590883,,
examples 6, 7, 11, 12, 17

Violeta G. Demillo, Florian Goulinet-Mateo,
et al.: "Unsymmetrical Cyclotriazadisulfonamide
(CADA) Compounds as Human CD4 Receptor
Down-Modulating Agents - Journal of Medicinal
Chemistry (ACS Publications)", vol. 54, 16, 29
July 2011 (2011-07-29), 29 July 2011 (2011-07-29),
pages 5712-5721, XP055582972, Retrieved from the
Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm200
2603 [retrieved on 2019-04-24], abstract; table 1

(57) В настоящем документе предложены ингибиторы секреции белка на основе триазациклододекансульфонамида ("TCD"), такие как ингибиторы Sec61, способы их получения, соответствующие фармацевтические композиции и способы их применения. Например, в настоящем документе предложены соединения формулы (I)



и их фармацевтические соли и включающие их композиции. Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять, например, для лечения заболеваний, включая воспаление и/или рак.

Уровень техники
Область техники

Настоящее изобретение относится к ингибиторам секреции белка на основе триазациклододекан-сульфонамида ("TCD"), включая способы их получения и применения.

Включение материала, представленного в электронном виде, посредством ссылки

Настоящее изобретение содержит в качестве отдельной части перечень последовательностей в машиночитаемой форме (имя файла: 40056_SeqListing.txt; 20275 байт; создан 14 февраля 2019 г.), содержание которого полностью включено посредством ссылки.

Описание родственной технологии

Транслокация белка в эндоплазматический ретикулум ("ER") представляет собой первую стадию секреции белка. Импорт белка в ER является ключевым для всех эукариотических клеток и особенно важен для быстрорастущих опухолевых клеток. Таким образом, процесс секреции белка может служить мишенью как для возможных противораковых лекарственных средств, так и для факторов бактериальной вирулентности. См. Kalies and Romisch, Traffic, 16(10):1027-1038 (2015).

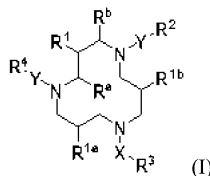
Транспорт белка в ER начинается в цитозоле, когда N-концевые гидрофобные сигнальные пептиды проступают на поверхности рибосомы. Связывание частицы, распознающей сигнал, ("SRP") с сигнальной последовательностью нацеливает комплекс рибосома-образующая цепь-SRP на мембрану ER, где в результате контакта SRP с ее рецептором запускается передача сигнального пептида на Sec61. Sec61 представляет собой транслокатор мембранного белка ER (так называемый транслокон), имеющий форму пончика с тремя основными субъединицами (гетеротримерный). Он включает "пробку", которая блокирует транспорт в ER или из ER. Пробка смещается, когда гидрофобная область растущего полипептида взаимодействует с "пограничной" областью Sec61 (англ. "seam region"), обеспечивая транслокацию полипептида в просвет ER. У млекопитающих только короткие белки (<160 аминокислот) могут поступать в ER после трансляции, а белки, составленные менее чем из 120 аминокислот, неизбежно используют этот путь. Способность к транслокации в некоторой степени поддерживается благодаря связыванию кальмодулина с сигнальной последовательностью. После поступления в канал Sec61 сигнальный пептид или сигнальный якорный пептид встраивается между трансмембранными доменами ("TMD") 2 и 7 Sec61a, которые образуют боковую часть ворот, и тем самым обеспечивает открытие канала для растворимых секреторных белков. Так как канал Sec61 состоит из 10 TMD (Sec61a), окруженных гидрофобными тисками, образованными Sec61γ, раскрытие канала зависит от конформационных изменений, которые затрагивают практически все TMD.

Ингибирование транспорта белка через мембрану ER обладает потенциалом для лечения или предупреждения заболеваний, таких как рост раковых клеток и воспаление. Известные ингибиторы секреции, от ингибиторов широкого спектра до ингибиторов с высокой специфичностью в отношении субстрата, могут нарушать практически любую стадию указанного многостадийного процесса и даже транспорт эндоцитированных антигенов в цитозоль для их перекрестного представления. Указанные ингибиторы взаимодействуют с сигнальным пептидом, шаперонами или каналом Sec61 для блокирования связывания субстрата или предотвращения конформационных изменений, необходимых для импорта белка в ER. Примеры ингибиторов секреции белка включают ингибиторы кальмодулина (например, E6 бербамина и оффиоболин А), лантан, стеролы, циклодепептиды (например, HUN-7293, CAM741, NFI028, котрансин, апратоксин А, декатрансин, валиномицин), CADA, миколактон, Eeyarestatin I ("ESI") и экзотоксин А. Тем не менее указанные выше ингибиторы секреции страдают от одного или более из следующего: отсутствие селективности в отношении канала Sec61, сложность получения вследствие сложной структуры и молекулярная масса, вносящая ограничения для введения, биодоступности и распределения.

Таким образом, существует необходимость в новых низкомолекулярных ингибиторах секреции белка.

Краткое описание изобретения

Согласно одному из аспектов в настоящем документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил;
R¹ представляет собой H, OH, C₁₋₃алкил, OC₁₋₃алкил, =CH₂ или =NOR⁵ или R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероциклоалкил и образует спирогруппу совместно с атомом углерода в кольце, к которому он присоединен;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил;
R² представляет собой C₁₋₆алкил, N(R⁵)₂, C₃₋₈циклоалкил, C₃₋₉гетероциклоалкил или C₆₋₁₀арил;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{3-7} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-6} гетероарил;

R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{3-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-9} гетероарил;

каждый R^5 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{0-2} алкилен- C_{6-10} арил;

X отсутствует или представляет собой C_{1-3} алкилен, C=O или (C=O)O;

Y представляет собой SO или SO_2 ;

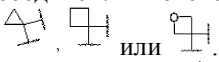

каждая гетероциклоалкильная, гетероциклоалкенильная и гетероарильная группа независимо содержит 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации каждый Y представляет собой SO. В разных вариантах реализации каждый Y представляет собой SO_2 .

В разных случаях R^a представляет собой H. В некоторых случаях R^a представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой H. В разных вариантах реализации R^b представляет собой C_{1-3} алкил. В разных случаях R^b представляет собой CH_3 .

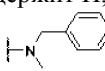
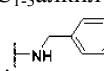
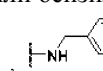
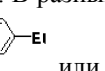
В разных случаях каждый из R^a и R^b представляет собой H.

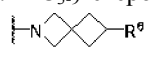
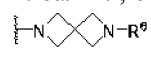
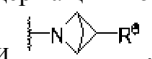
В некоторых случаях R^1 представляет собой H, OH или =NOR⁵. В разных случаях каждый R^5 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{0-2} алкилен- C_{6-10} арил. В некоторых случаях R^5 представляет собой H или CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или OC C_{1-3} алкил. В разных вариантах реализации R^1 представляет собой CH_3 или OCH $_3$. В некоторых случаях R^1 представляет собой CH_3 и имеет S-стереохимию. В разных вариантах реализации R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил и образует спирогруппу совместно с атомом углерода в кольце, к которому он присоединен. В некоторых случаях R^1 совместно с атомом в кольце, к которому он

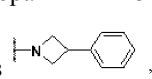
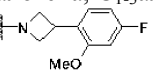
присоединен, образует  или . В разных случаях R^1 представляет собой =CH $_2$.

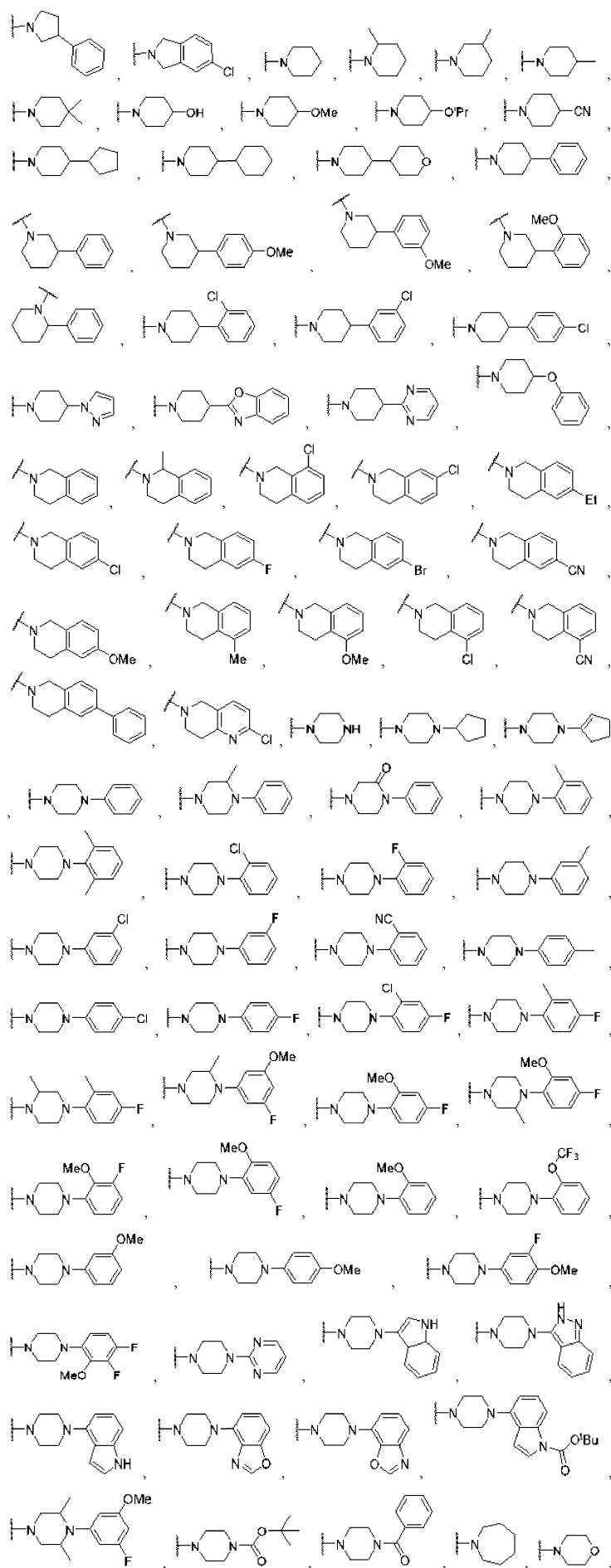
В некоторых случаях каждый из R^{1a} и R^{1b} представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых случаях каждый из R^{1a} и R^{1b} представляет собой CH_3 .

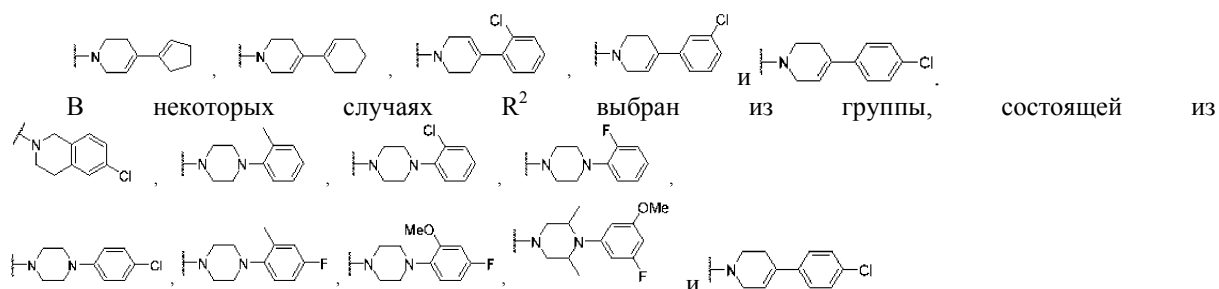
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или N(R^5) $_2$. В разных случаях каждый R^5 независимо содержит H, C_{1-3} алкил или бензил. В разных вариантах реализации R^2 представля-

ет собой Et, iPr, N(CH_3) $_2$, , ,  или . В некоторых случаях R^2 содержит C_{3-8} циклоалкил. В разных случаях R^2 содержит циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{3-9} гетероциклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкенил. В разных вариантах реализации R^2 содержит оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиранил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, морфолинил или тетрагидропиридинил. В разных вариантах реализации C_{3-9} гетероциклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкенил содержит мостиковую или спирогруппу. В некоторых случаях C_{3-9} гетероциклоалкил, содержащий мостиковую или спирогруппу,

выбран из группы, состоящей из ,  и , и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил. В некоторых случаях R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси

и CN. В разных случаях R^2 выбран из группы, состоящей из , ,

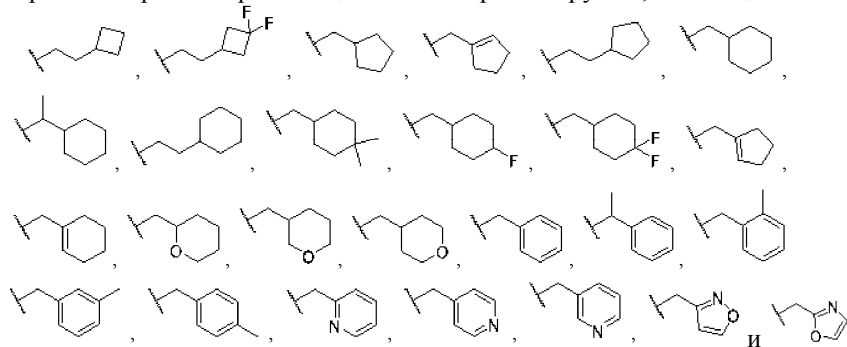




В разных случаях R^2 представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой или . В разных вариантах реализации X отсутствует. В некоторых вариантах реализации R^3 содержит C_{1-6} алкил или H. В некоторых случаях R^3 представляет собой 2-метилбутил, изопропил, изопентил, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, CH_2CF_3 или $CH_2CH_2CF_3$. В разных случаях R^3 представляет собой изобутил.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C_{1-3} алкилен. В некоторых случаях X представляет собой CH_2 , CH_2CH_2 или $CH(CH_3)$. В разных случаях R^3 содержит C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{3-7} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-6} гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^3 содержит циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, тетрагидропиранил, фенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, фуранил, тиофенил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, триадиазолил, пиридинил, пиразинил или пиримидинил.

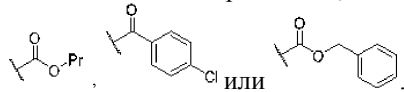
В разных вариантах реализации X- R^3 выбран из группы, состоящей из



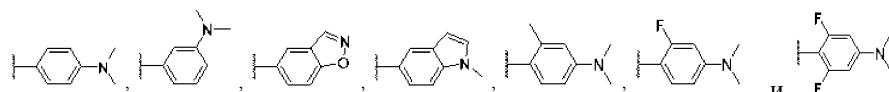
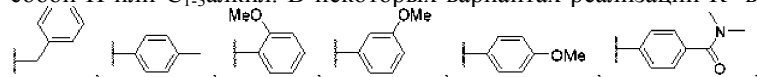
В некоторых случаях X- R^3 представляет собой или

случаях X- R^3 представляет собой или

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C=O или (C=O)O. В разных вариантах реализации R^3 содержит C_{1-6} алкил или C_{6-10} арил. В некоторых случаях X- R^3 представляет собой

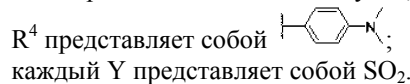
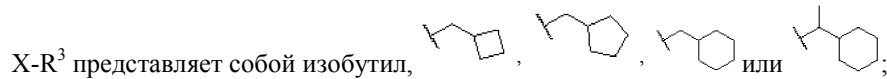
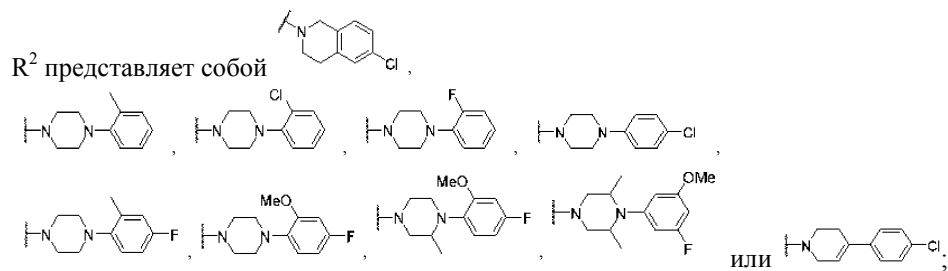


В разных случаях R^4 содержит C_{3-8} циклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой или . В разных вариантах реализации R^4 содержит C_{6-10} арил или C_{2-9} гетероарил, и R^4 необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $C(O)N(R^N)_2$ и $N(R^N)_2$, и каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из



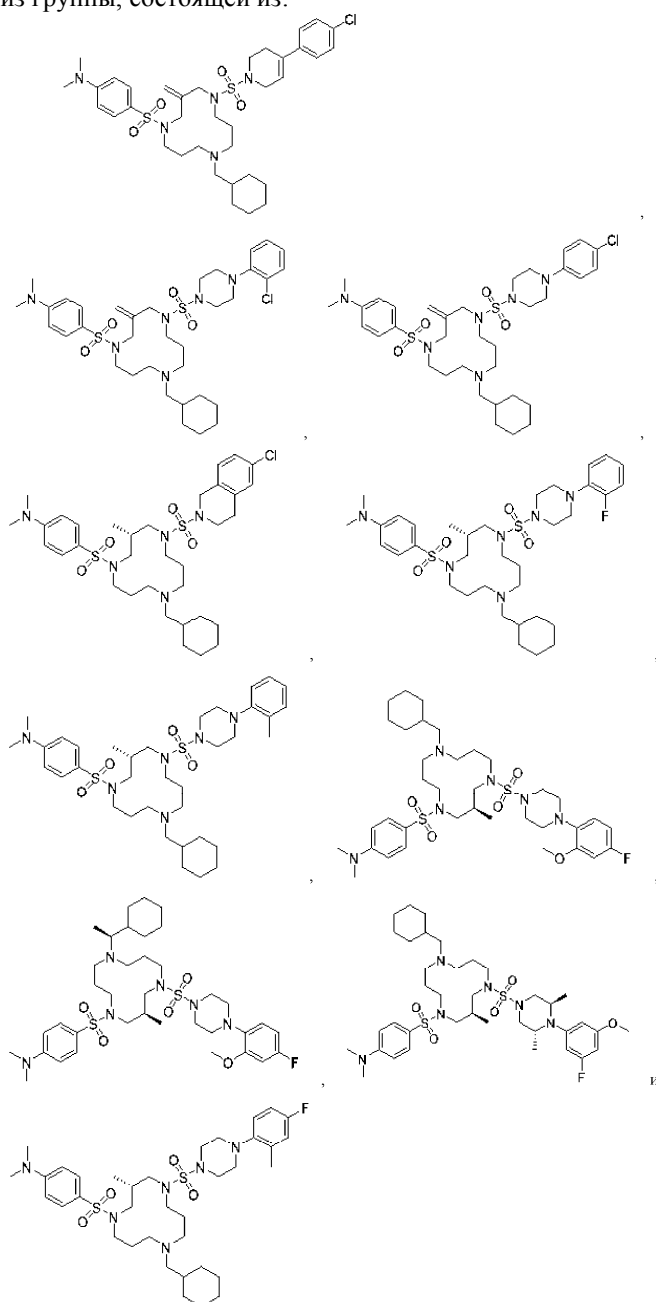
В разных вариантах реализации R^4 представляет собой

В некоторых вариантах реализации каждый R^a , R^b , R^{1a} и R^{1b} представляет собой H; R^1 представляет собой $=CH_2$ или CH_3 ;



В некоторых вариантах реализации R¹ находится в (S)-конфигурации.

В настоящем документе также предложены соединения, перечисленные в табл. А и В, и их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



В настоящем документе дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая

соединение формулы (I), соединение, перечисленное в табл. А, соединение, перечисленное в табл. В, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем документе также предложен способ ингибирования секреции белка в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением или солью формулы (I), соединением, перечисленным в табл. А, или его фармацевтически приемлемой солью, соединением, перечисленным в табл. В, или его фармацевтически приемлемой солью, или с фармацевтической композицией, описанной в настоящем документе, в количестве, эффективном для ингибирования секреции. В некоторых случаях приведение в контакт включает введение соединения или композиции субъекту.

В настоящем документе дополнительно предложен способ лечения воспаления у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I), соединения, перечисленного в табл. А, или его фармацевтически приемлемой соли, соединения, перечисленного в табл. В, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

В настоящем документе также предложен способ лечения или предупреждения рака или предраковых состояний у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I), соединения, перечисленного в табл. А, или его фармацевтически приемлемой соли, соединения, перечисленного в табл. В, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

Дополнительные аспекты и преимущества будут понятны специалистам с обычной квалификацией в данной области техники после изучения последующего подробного описания, а также чертежей. В последующее описание включены конкретные варианты реализации, при этом следует понимать, что описание является иллюстративным и не ограничивает изобретение конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе.

Краткое описание чертежей

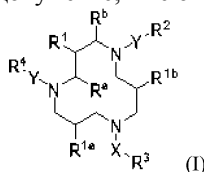
На фигуре изображены данные эффективности B16F10 для соединения A87 по сравнению с терапией, направленной на PD-1. Для соединения A87 показана улучшенная эффективность при введении один раз в неделю по сравнению с терапией, направленной на PD-1, в модели трудно поддающегося лечению заболевания в отношении ингибирования роста опухоли и изменения массы тела в процентах.

Дополнительные аспекты и преимущества будут понятны специалистам с обычной квалификацией в данной области техники после изучения последующего подробного описания. Несмотря на то, что для соединений и способов, описанных в настоящем документе, допускаются варианты реализации в разных формах, в последующее описание включены конкретные варианты реализации, при этом следует понимать, что описание является иллюстративным и не ограничивает изобретение конкретными вариантами реализации, описанными в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе предложены соединения, которые ингибируют секрецию белка. Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения или предупреждения заболеваний, связанных с избыточной секрецией белка, таких как воспаление и рак, и улучшения тем самым качества жизни пораженных индивидуумов.

Соединения, описанные в настоящем документе, имеют структуру формулы (I)



где заместители подробно описаны ниже.

Не связываясь с какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют секрецию белка посредством связывания и инактивации компонентов транслокона, включая, но не ограничиваясь указанным, Sec61, и в некоторых случаях прерывания последовательность-специфическим образом взаимодействий между образующейся сигнальной последовательностью транслируемых белков и компонентов транслокона, включая, но не ограничиваясь указанным, Sec61. Соединения, описанные в настоящем документе, могут специфически связываться с сигнальной последовательностью, при этом взаимодействие с транслоконом, как таковым, является незначительным или отсутствует.

Соединения, описанные в настоящем документе, предпочтительно могут ингибировать секрецию ФНО α при IC₅₀ вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В разных случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию IL-2 при IC₅₀ вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ. В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут ингибировать секрецию PD-1 при IC₅₀ вплоть до 5 мкМ, или вплоть до 3 мкМ, или вплоть до 1 мкМ.

Соединения, описанные в настоящем документе, эффективно снижают рост опухоли и массу тела.

Например, для соединения А87 была показана улучшенная эффективность снижения роста опухоли при введении один раз в неделю в модели трудно поддающегося лечению заболевания по сравнению с терапией, направленной на PD-1. См. раздел примеров и фигуру.

Химические определения

В настоящем документе термин "алкил" относится к линейным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от одного до тридцати атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода или от одного до десяти атомов углерода.

Термин C_n означает, что алкильная группа содержит "n" атомов углерода. Например, C_4 алкил относится к алкильной группе, содержащей 4 атома углерода. C_{1-7} алкил относится к алкильной группе, содержащей атомы углерода в количестве, охватывающем весь диапазон (т.е. от 1 до 7 атомов углерода), а также все его подгруппы (например, 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил (2-метилпропил), трет-бутил (1,1-диметилэтил), 3,3-диметилпентил и 2-этилгексил. Если не указано иное, алкильная группа может представлять собой незамещенную алкильную группу или замещенную алкильную группу.

В настоящем документе термин "алкилен" относится к двухвалентному насыщенному алифатическому радикалу. Термин C_n означает, что алкиленовая группа содержит "n" атомов углерода. Например, C_{1-6} алкилен относится к алкиленовой группе, содержащей атомы углерода в количестве, охватывающем весь диапазон, а также все его подгруппы, как было описано выше для "алкильных" групп.

В настоящем документе термин "алкенил" имеет такое же определение, что и "алкил", с тем исключением, что он содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и от 2 до 30 атомов углерода, например от 2 до 20 атомов углерода или от 2 до 10 атомов углерода. Термин C_n означает, что алкенильная группа содержит "n" атомов углерода. Например, C_4 алкенил относится к алкенильной группе, содержащей 4 атома углерода. C_{2-7} алкенил относится к алкенильной группе, содержащей атомы углерода в количестве, охватывающем весь диапазон (т.е. от 2 до 7 атомов углерода), а также все его подгруппы (например, 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода). Предложенные конкретно алкенильные группы включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил и бутенил. Если не указано иное, алкенильная группа может представлять собой незамещенную алкенильную группу или замещенную алкенильную группу.

В настоящем документе термин "циклоалкил" относится к алифатическому циклическому углеводороду. Термин C_n означает, что циклоалкильная группа содержит "n" атомов углерода. Например, C_5 циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей 5 атомов углерода в кольце. C_{5-8} циклоалкил относится к циклоалкильным группам, содержащим атомы углерода в количестве, включающем весь диапазон (т.е. от 5 до 8 атомов углерода), а также все его подгруппы (например, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода). Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, циклоалкильная группа может представлять собой незамещенную циклоалкильную группу или замещенную циклоалкильную группу.

В настоящем документе термин "циклоалкенил" имеет такое же определение, что и "циклоалкил", с тем исключением, что он содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, но не является ароматическим. Термин C_n означает, что циклоалкенильная группа содержит "n" атомов углерода. Например, C_5 циклоалкенил относится к циклоалкенильной группе, содержащей 5 атомов углерода в кольце. C_{5-8} циклоалкенил относится к циклоалкенильным группам, содержащим атомы углерода в количестве, включающем весь диапазон (т.е. от 5 до 8 атомов углерода), а также все его подгруппы (например, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода). Неограничивающие примеры циклоалкенильных групп включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если не указано иное, циклоалкенильная группа может представлять собой незамещенную циклоалкенильную группу или замещенную циклоалкенильную группу.

В настоящем документе термин "гетероциклоалкил" имеет такое же определение, что и циклоалкил, с тем исключением, что кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота или серы. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин, оксазепанил и т.д. Циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы могут представлять собой насыщенные или частично ненасыщенные системы колец, необязательно замещенных, например, одной-тремя группами, независимо выбранными из алкила, алкилен-ОН, $C(O)NH_2$, NH_2 , оксо (=O), арила, галогеналкила, галогена и ОН. Гетероциклоалкильные группы необязательно могут быть дополнительно N-замещенными, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе термин "арил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, к конденсированным бициклическим и конденсированным трициклическим) карбоциклическим ароматическим системам колец. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются указанными, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, фенантренил, бифенилэтил, инданил, инденил, антраценил, флуоренил, тетралинил. Если не указано иное, арильная группа может представлять собой незамещенную

арильную группу или замещенную арильную группу.

В настоящем документе термин "гетероарил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, к конденсированным бициклическим и конденсированным трициклическим) ароматическим системам колец, где от одного до четырех атомов в кольце выбраны из кислорода, азота или серы, а оставшиеся атомы в кольце представляют собой углерод, причем указанная система колец соединена с остатком молекулы через любой атом в кольце. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются указанными, пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, фуранил, тиенил, хинолинил, изохинолинил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиазолил, триазинил, триазолил, пуринил, пиразинил, пуринил, индолинил, фталазинил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, нафтиридирил, пиридопиридинил, индолил, 3Н-индолил, птеридинил и хиноксалинил. Если не указано иное, гетероарильная группа может представлять собой незамещенную гетероарильную группу или замещенную гетероарильную группу.


В настоящем документе термин "гидроксил" или "гидроксил" относится к группе "-ОН".

В настоящем документе термин "алкокси" или "алкоксил" относится к группе "-О-алкил".

В настоящем документе термин "галоген" определен как фтор, хлор, бром и йод.

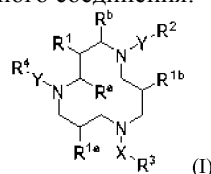
В настоящем документе термин "карбокси" или "карбоксил" относится к группе "-COOH".

В настоящем документе термин "амино" относится к группе $-NH_2$ или $-NH-$, где любой атом водорода может быть заменен на алкильную, циклоалкильную, арильную, гетероарильную или гетероциклоалкильную группу.

В настоящем документе термин "сульфонил" относится к группе . "Замещенная" функциональная группа (например, замещенный алкил, алкиленил, циклоалкил, арил или гетероарил) представляет собой функциональную группу, в которой по меньшей мере один водородный радикал замещен на радикал, отличный от водорода (т.е. на заместитель). Примеры отличных от водорода радикалов (или заместителей) включают, но не ограничиваются указанными, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, простой эфир, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидроксил, окси (или оксо), алкоксил, сложный эфир, сложный тиоэфир, ацил, карбоксил, циано, нитро, amino, сульфгидрил и галоген. Если замещенная алкильная группа включает более чем один радикал, отличный от водорода, то заместители могут быть связаны с одним атомом углерода или с двумя или более разными атомами углерода.

Ингибиторы секреции белка.

Согласно одному из аспектов соединения согласно изобретению имеют структуру формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения:



где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^1 представляет собой H, OH, C_{1-3} алкил, OC_{1-3} алкил, $=CH_2$ или $=NOR^5$ или R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил и образует спирогруппу с атомом углерода в кольце, к которому он присоединен;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, $N(R^5)_2$, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-9} гетероциклоалкил, C_{3-9} гетероциклоалкенил или C_{6-10} арил;

R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{3-7} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-6} гетероарил;

R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{3-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-9} гетероарил;

каждый R^5 независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или C_{0-2} алкилен- C_{6-10} арил;

X отсутствует или представляет собой C_{1-3} алкилен, C=O или (C=O)O;

Y представляет собой SO или SO₂;

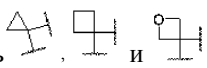
каждая гетероциклоалкильная, гетероциклоалкенильная и гетероарильная группа независимо содержит 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах реализации каждый Y представляет собой SO. В разных вариантах реализации каждый Y представляет собой SO₂.

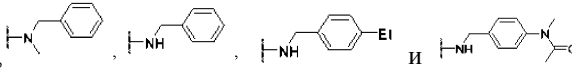
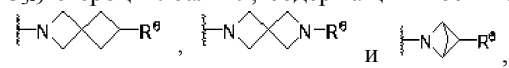
В разных случаях R^a представляет собой H. В некоторых случаях R^a представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой CH₃. В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой H. В разных вариантах реализации R^b представляет собой C_{1-3} алкил. В разных случаях R^b представляет собой CH₃.

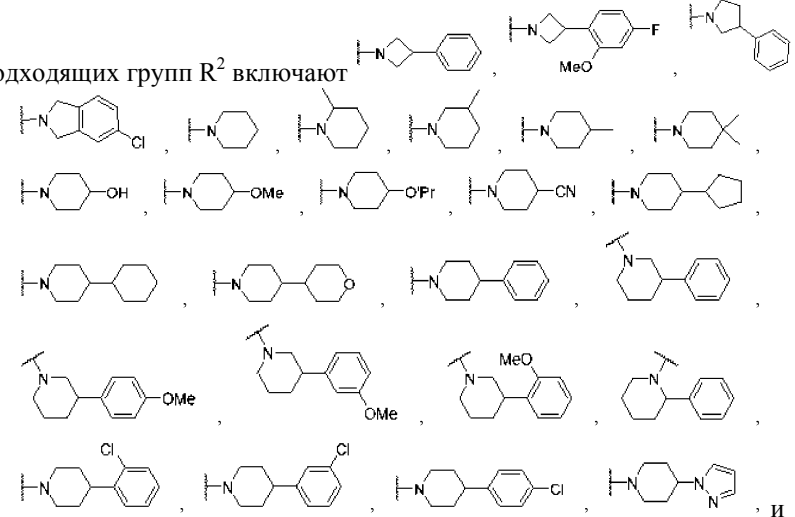
В некоторых случаях R^a и R^b оба представляют собой H.

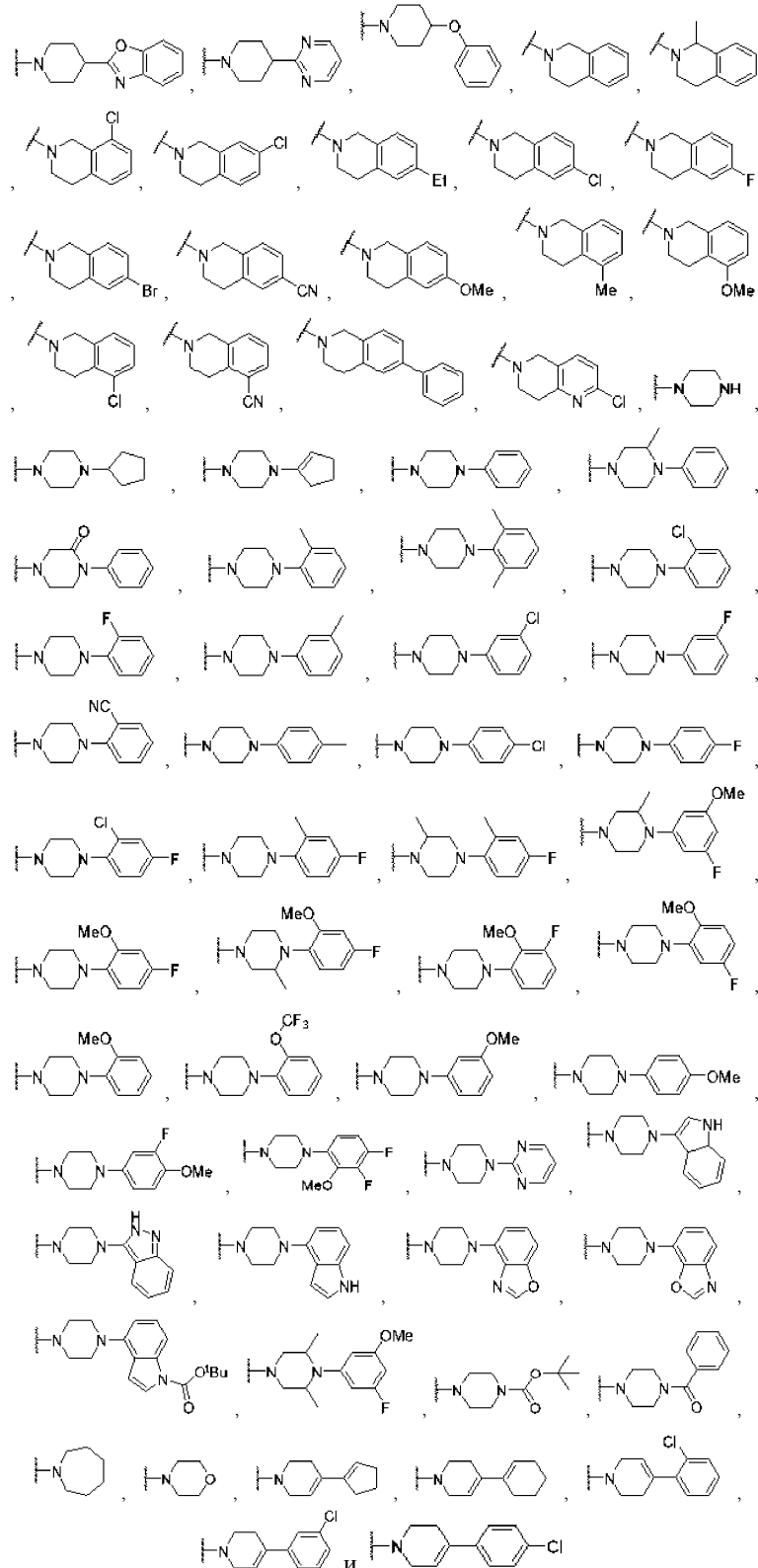
В некоторых случаях R^1 представляет собой H, OH или $=NOR^5$. В разных случаях R^5 представляет собой H или CH_3 . Таким образом, подходящие группы R^1 могут включать H, OH, $=NOH$ и $=NORCH_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или OC_{1-3} алкил. Например, R^1 может представлять собой CH_3 или OCH_3 . В некоторых случаях R^1 представляет собой CH_3 и имеет S-стереохимию. В разных вариантах реализации R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил и образует спирогруппу совместно с атомом углерода в кольце, к которому он присоединен.

Подходящие спирогруппы R^1 могут включать . В разных случаях R^1 представляет собой $=CH_2$. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{1a} и R^{1b} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{1a} и R^{1b} представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой H, R^b представляет собой H, и R^1 представляет собой CH_3 . В разных вариантах реализации R^a представляет собой CH_3 , R^b представляет собой H, и R^1 представляет собой H. В некоторых случаях R^a представляет собой H, R^b представляет собой CH_3 , и R^1 представляет собой H. В разных случаях R^a представляет собой CH_3 , R^b представляет собой H, и R^1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой H, R^b представляет собой CH_3 , и R^1 представляет собой CH_3 . В разных вариантах реализации R^a представляет собой CH_3 , R^b представляет собой CH_3 , и R^1 представляет собой H.

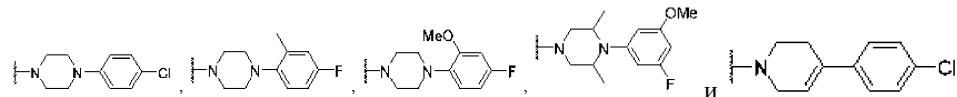
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или $N(R^5)_2$. В некоторых случаях каждый R^5 независимо содержит H, C_{1-3} алкил или бензил. Подходящие группы R^2 могут включать



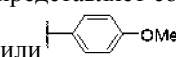
Et, iPr, $N(CH_3)_2$, . В некоторых случаях R^2 содержит C_{3-8} циклоалкил. В разных случаях R^2 содержит циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{3-9} гетероциклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкенил. В разных вариантах реализации R^2 содержит оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиранил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, морфолинил или тетрагидропиридинил. В разных вариантах реализации C_{3-9} гетероциклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкенил содержит мостиковую или спирогруппу. В некоторых случаях C_{3-9} гетероциклоалкил, содержащий мостиковую или спирогруппу, выбран из группы, состоящей из , и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или C_{6-10} арил. В некоторых случаях R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси

и CN. Примеры подходящих групп R^2 включают 



В некоторых случаях R^2 выбран из группы, состоящей

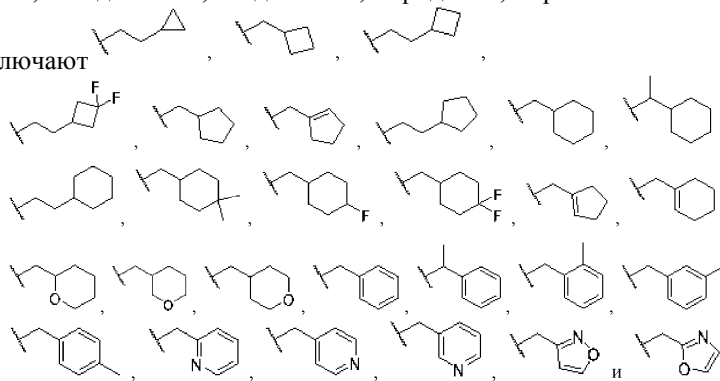


В разных случаях R^2 представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой ,  или . В разных вариантах реализации X отсутствует.

В некоторых вариантах реализации R^3 содержит C_{1-6} алкил или H. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В некоторых случаях R^3 представляет собой 2-метилбутил, изопропил, изопентил, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, CH_2CF_3 или $CH_2CH_2CF_3$. В разных случаях R^3 представляет собой изобутил.

В некоторых вариантах реализации X представляет собой C_{1-3} алкилен. В некоторых случаях X представляет собой CH_2 , CH_2CH_2 или $CH(CH_3)$. В разных случаях R^3 содержит C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, C_{3-7} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{2-6} гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^3 содержит циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, тетрагидропиранил, фенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, фуранил, тиофенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридинил, пиазинил или пиримидинил. Примеры

подходящих X- R^3 включают



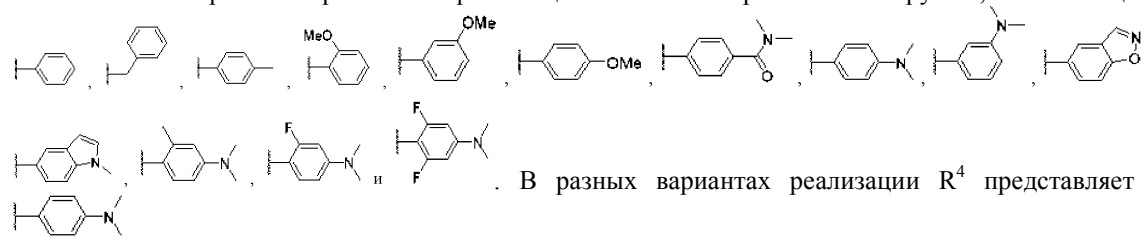
В некоторых случаях X- R^3 представляет собой или или или . В некото-

рых случаях X- R^3 представляет собой или . В некоторых вариантах реализации X представляет собой C=O или (C=O)O. В разных вариантах реализации R^3 содержит C_{1-6} алкил или C_{6-10} арил. В

некоторых случаях X- R^3 представляет собой , или .

В разных случаях R^4 содержит C_{3-8} циклоалкил или C_{3-9} гетероциклоалкил, такой как или . В разных вариантах реализации R^4 содержит C_{6-10} арил или C_{2-9} гетероарил и R^4 необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $C(O)N(R^N)_2$ и $N(R^N)_2$, каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил.

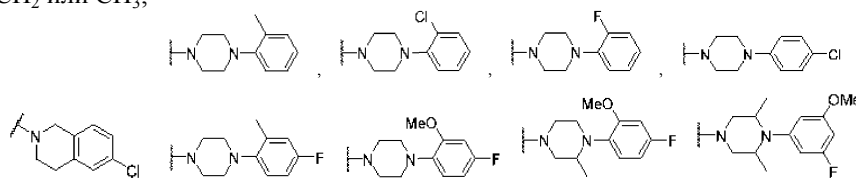
В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из



В разных вариантах реализации R^4 представляет собой или .

В некоторых вариантах реализации каждый R^a , R^b , R^{1a} и R^{1b} представляет собой H; R^1 представляет собой $=CH_2$ или CH_3 ;

R^2 представляет собой или .

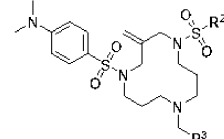
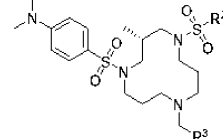
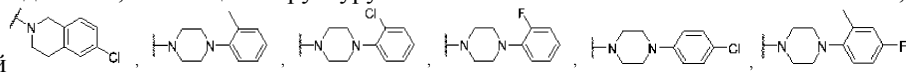
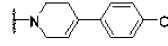


X- R^3 представляет собой изобутил, , , или .

R^4 представляет собой .

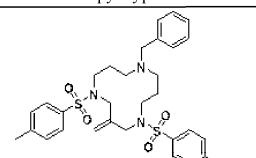
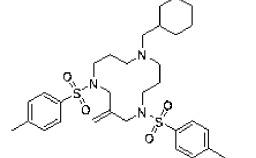
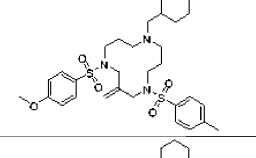
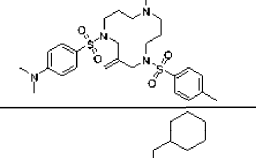
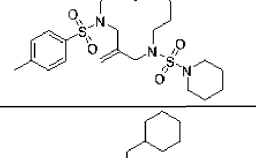
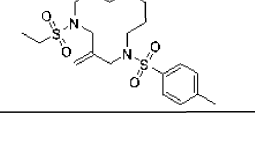
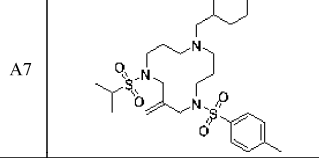
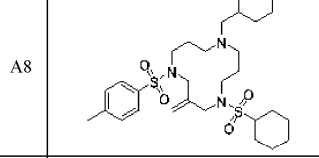
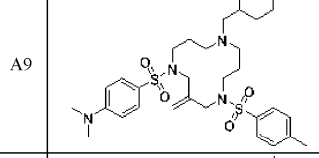
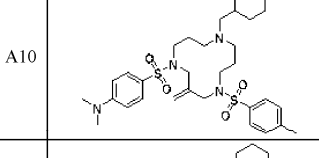
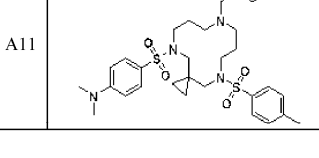
каждый Y представляет собой SO₂.

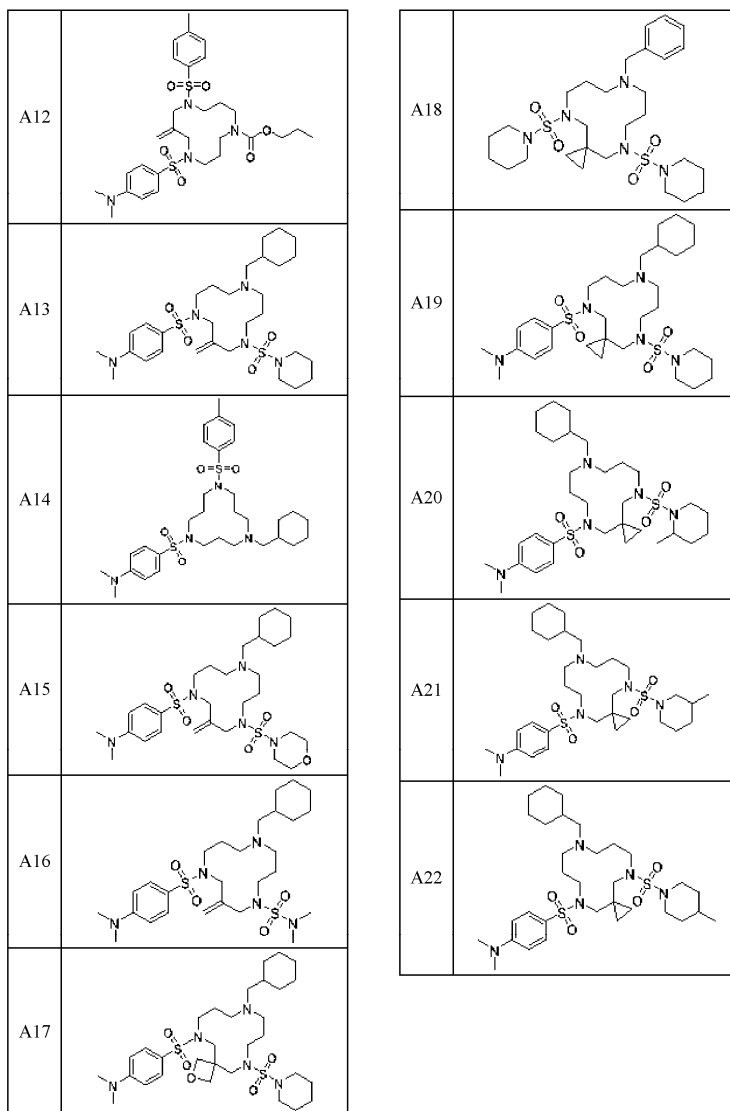
В некоторых случаях R¹ находится в (S)-конфигурации. В некоторых случаях в настоящем доку-

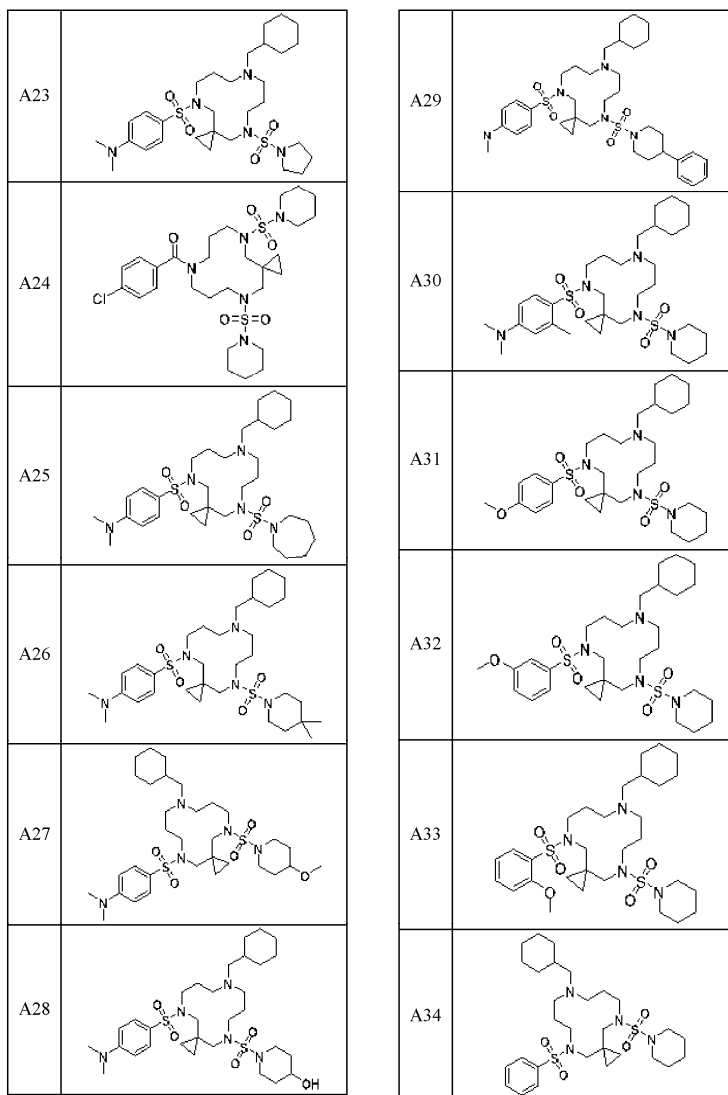
менте предложены соединения, имеющие структуру  или  , где R² представляет собой  или  и R³ представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил.

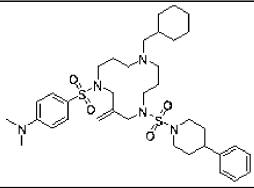
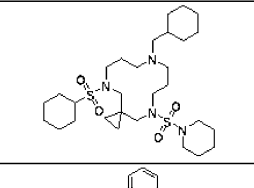
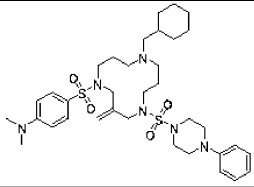
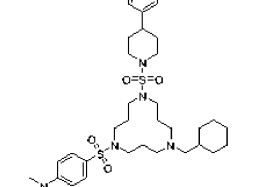
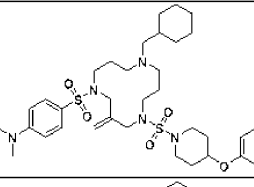
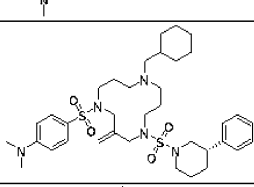
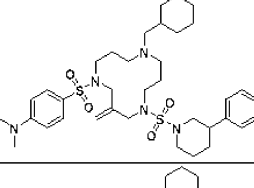
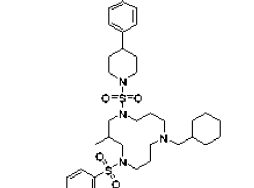
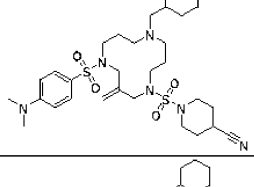
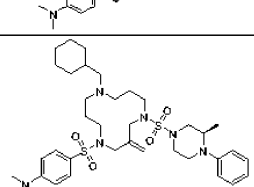
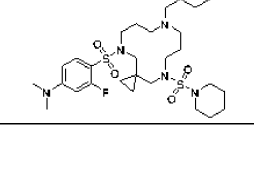
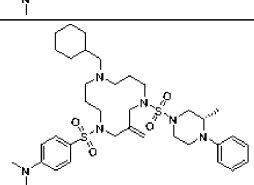
Примеры соединений формулы (I) показаны в табл. А как соединения А1-А210 или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. В некоторых случаях соединение представляет собой соединение А1-А151 или его фармацевтически приемлемую соль.

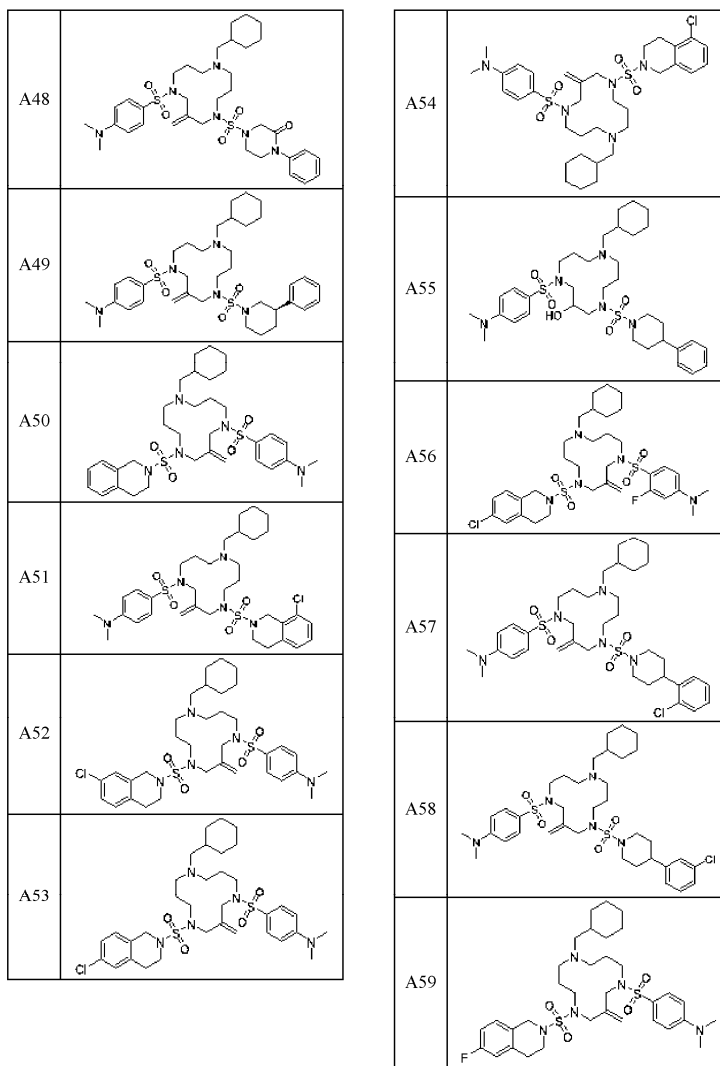
Таблица А

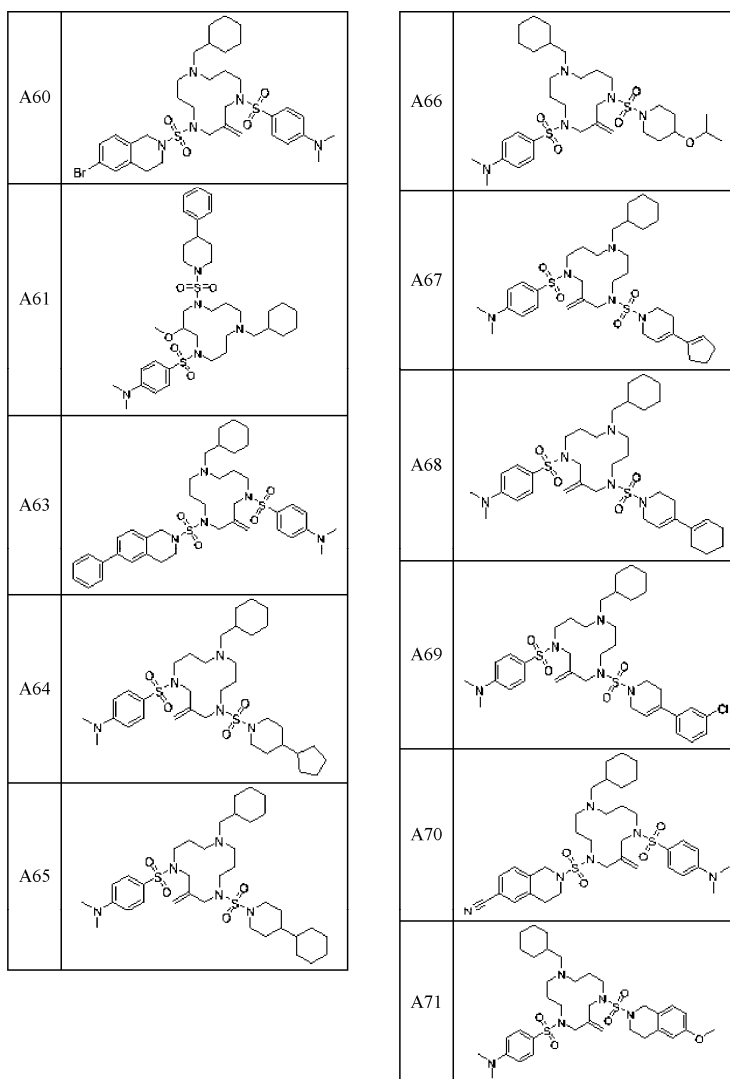
| № | Структура |
|-----|--|
| A1 |  |
| A2 |  |
| A3 |  |
| A4 |  |
| A5 |  |
| A6 |  |
| A7 |  |
| A8 |  |
| A9 |  |
| A10 |  |
| A11 |  |

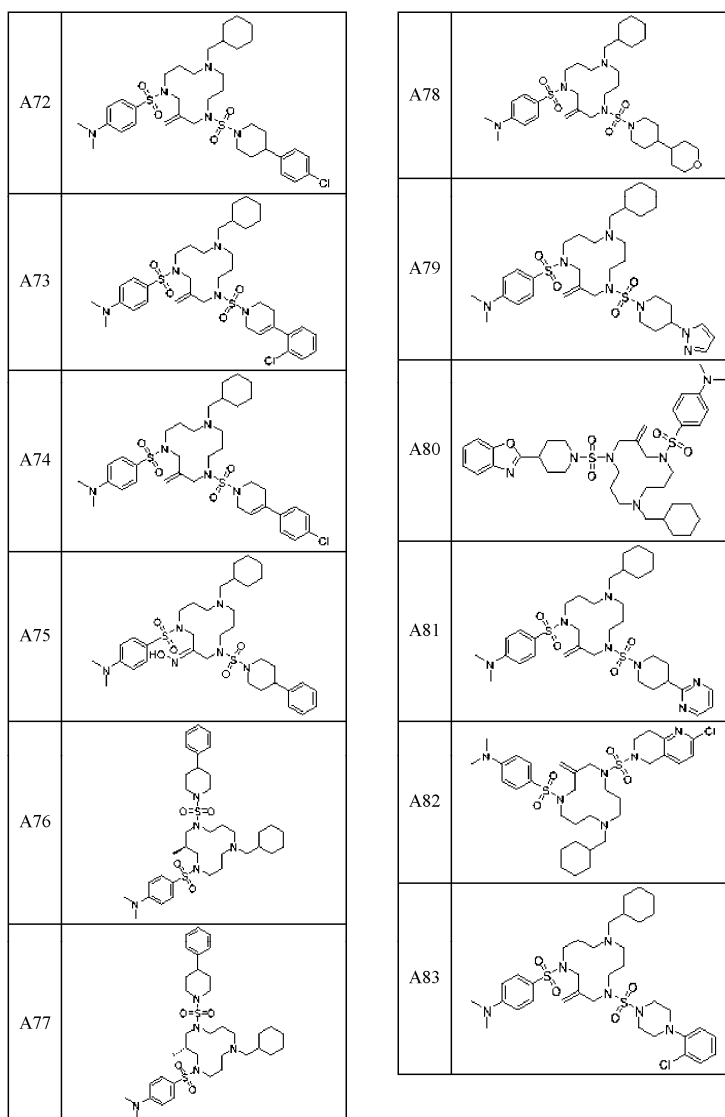




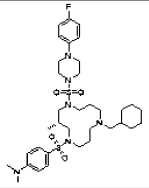
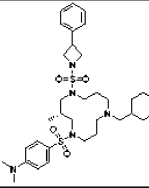
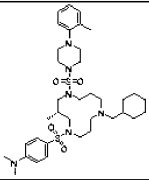
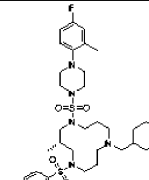
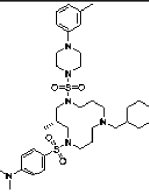
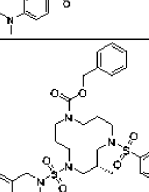
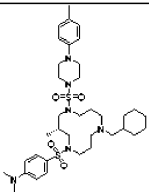
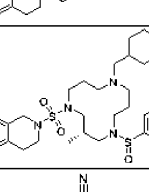
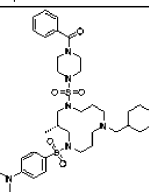
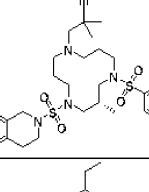
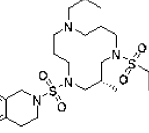
| | | | |
|-----|---|-----|--|
| A35 |  | A41 |  |
| A36 |  | A42 |  |
| A37 |  | A43 |  |
| A38 |  | A44 |  |
| A39 |  | A46 |  |
| A40 |  | A47 |  |

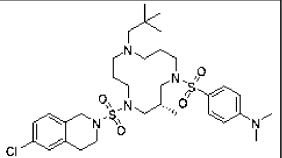
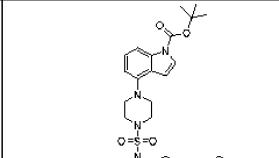
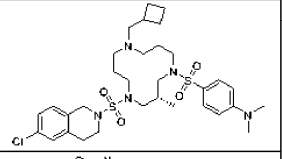
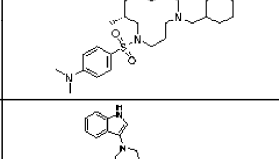
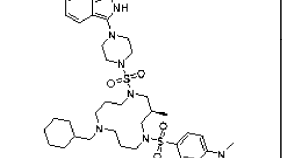
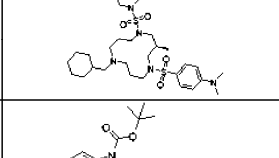
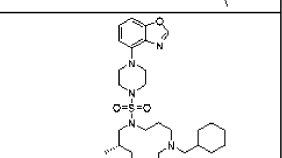
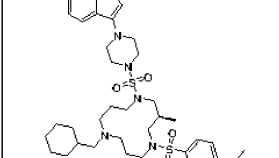
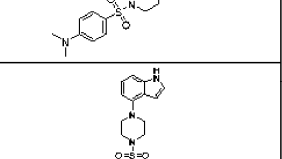






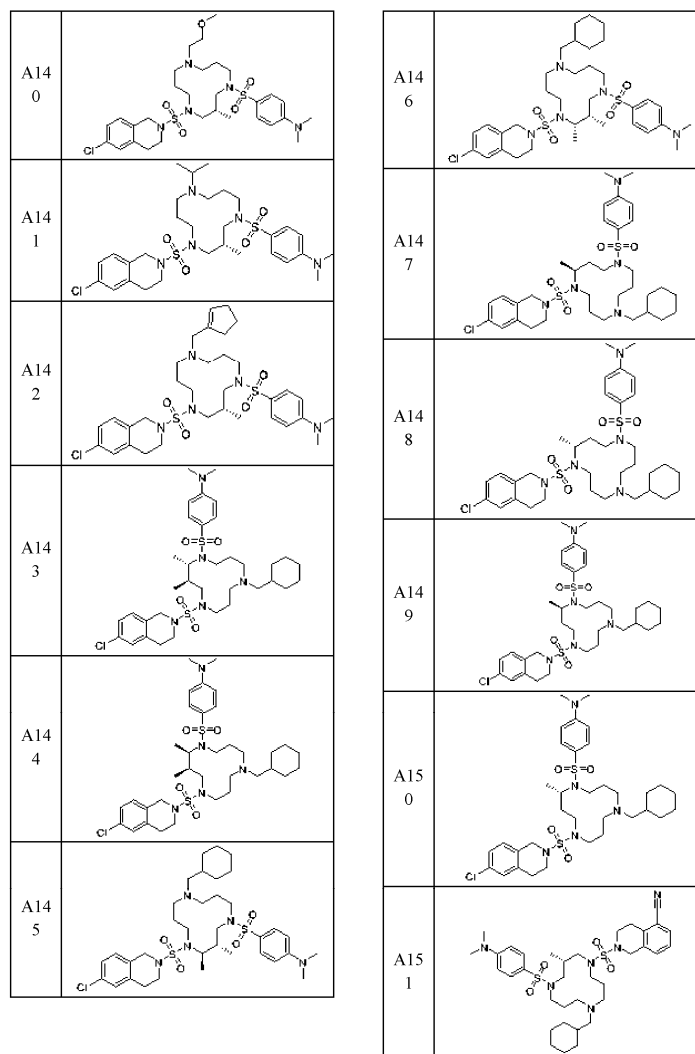
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| A84 | | A90 | |
| A85 | | A91 | |
| A86 | | A92 | |
| A87 | | A93 | |
| A88 | | A94 | |
| A89 | | A95 | |

| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A96 |  | A10 1 |  |
| A97 |  | A10 2 |  |
| A98 |  | A01 3 |  |
| A99 |  | A10 4 |  |
| A10 0 |  | A10 5 |  |
| | | A10 6 |  |

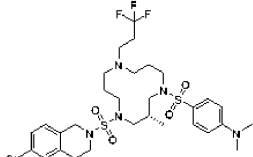
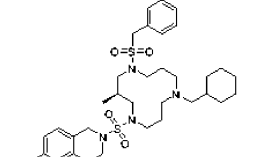
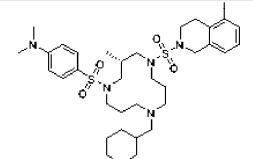
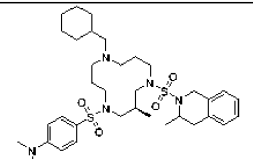
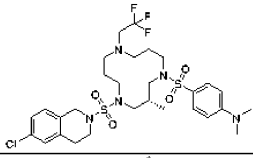
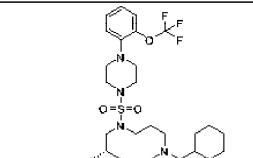
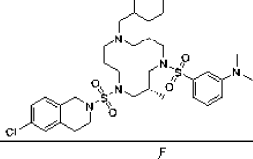
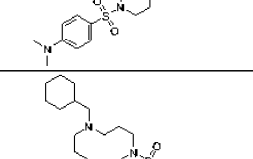
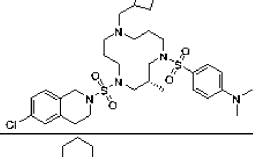
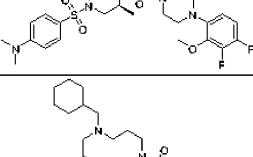
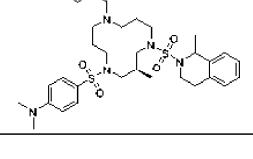
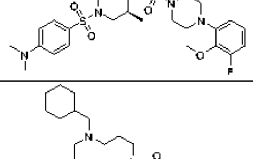
| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A10 7 |  | A11 2 |  |
| A10 8 |  | A11 3 |  |
| A10 9 |  | A11 4 |  |
| A11 0 |  | A11 5 |  |
| A11 1 |  | | |

| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A11 6 | | A12 1 | |
| A11 7 | | A12 2 | |
| A11 8 | | A12 3 | |
| A11 9 | | A12 4 | |
| A12 0 | | A12 5 | |
| | | A12 6 | |

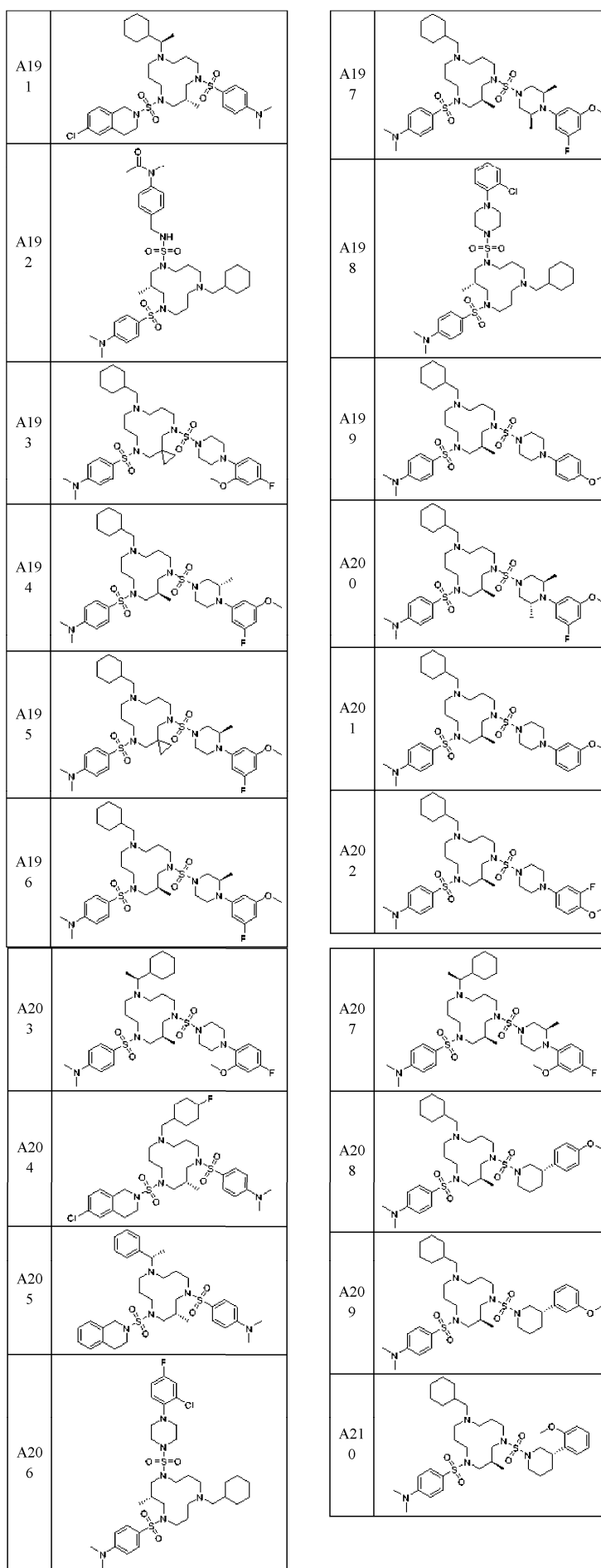
| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A12 7 | | A13 3 | |
| A12 8 | | A13 4 | |
| A12 9 | | A13 5 | |
| A13 0 | | A13 6 | |
| A13 1 | | A13 7 | |
| A13 2 | | A13 8 | |



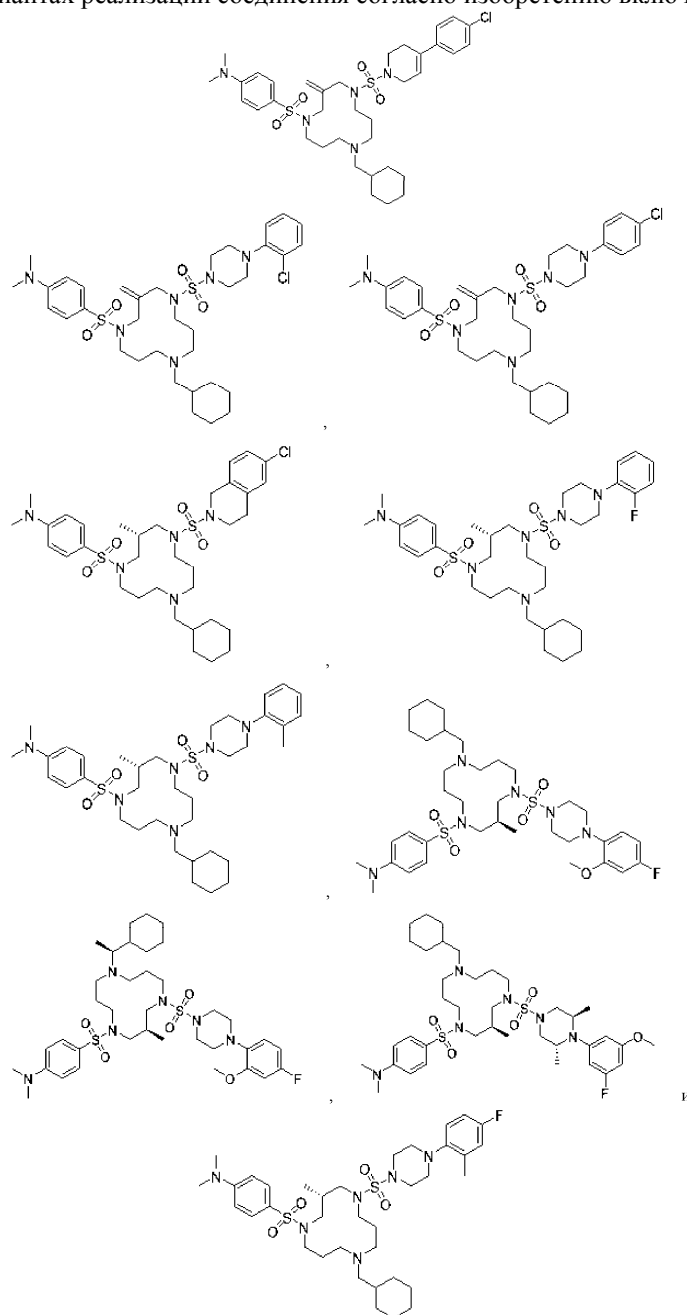
| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A15 2 | | A16 0 | |
| A15 3 | | A16 1 | |
| A15 4 | | A16 2 | |
| A15 5 | | A16 3 | |
| A15 6 | | A16 4 | |
| A15 7 | | | |

| | | | |
|----------|---|----------|--|
| A16 5 |  | A17 1 |  |
| A16 6 |  | A17 2 |  |
| A16 7 |  | A17 3 |  |
| A16 8 |  | A17 4 |  |
| A16 9 |  | A17 5 |  |
| A17 0 |  | A17 6 |  |

| | | | |
|----------|--|----------|--|
| A17 7 | | A18 4 | |
| A17 8 | | A18 5 | |
| A17 9 | | A18 7 | |
| A18 0 | | A18 8 | |
| A18 1 | | A18 9 | |
| A18 2 | | A19 0 | |
| A18 3 | | | |



В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению включают

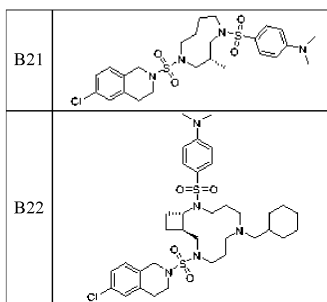


или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

Дополнительные соединения согласно изобретению показаны в табл. В как соединения В1-В22 или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений. В некоторых случаях соединение представляет собой соединение В1-В20 или его фармацевтически приемлемую соль.

Таблица В

| № | Структура | № | Структура |
|-----|-----------|-----|-----------|
| B1 | | B5 | |
| B2 | | B6 | |
| B3 | | B7 | |
| B4 | | B8 | |
| B9 | | B15 | |
| B10 | | B16 | |
| B11 | | B17 | |
| B12 | | B18 | |
| B13 | | B19 | |
| B14 | | B20 | |



Подразумевается, что на химических структурах, содержащих один или более стереоцентров, изображенных при помощи пунктирных и жирных связей (т.е. \cdots и —), указывают на абсолютную стереохимию стереоцентра(ов), присутствующих в химической структуре. Связи, обозначенные простой линией, не указывают на предпочтительную стереохимию. Если не указано обратное, химические структуры, которые включают один или более стереоцентров и которые проиллюстрированы в настоящем документе без указания абсолютной или относительной стереохимии, включают все возможные стереоизомерные формы соединения (например, диастереомеры, энантиомеры) и их смеси. Структуры, в которых имеется одна жирная или пунктирная линия и по меньшей мере одна дополнительная простая линия, включают отдельные группы энантиомеров для всех возможных диастереомеров.

Синтез ингибиторов секреции белка.

Соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы традиционными способами с использованием легкодоступных исходных веществ, известных специалистам в данной области техники. В целом, соединения, предложенные в настоящем документе, эффективно получают стандартными химическими способами органического синтеза.

Синтез конечных соединений.

В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы путем приведения сульфонилхлорида, содержащего целевую группу R^2 , во взаимодействие с пропан-1,3-диамином и приведения полученного продукта во взаимодействие с альдегидом, содержащим целевую группу R^3 , для получения N-замещенного пропиламинового соединения. Пропиламиногруппа может быть встроена в N-замещенный пропиламин по положению R^4 путем приведения во взаимодействие с 2-(3-бромпропил)изоиндолин-1,3-дионом, затем с гидразином, и целевую группу R^4 можно присоединять к соединению путем приведения соединения во взаимодействие с сульфонилхлоридом, функционализированным целевой группой R^4 . Наконец, соединение можно циклизовать с использованием агента циклизации, содержащего целевую группу R^1 , такого как 3-хлор-2-хлорметил-1-пропен, 2-метилпропан-1,3-диил-диэтансульфонат, циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)диэтансульфонат, 1,3-дихлорпропан или 1,4-дихлорбутан.

В некоторых вариантах реализации соединения, содержащие метиленовую группу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем сочетания производного (3-аминопропил)пропан-1,3-диаминогруппы, содержащего целевые R^3 и R^4 группы, с целевой R^2 -сульфамойлхлоридной или R^2 -сульфанилхлоридной группой и последующего приведения полученного соединения во взаимодействие с 3-хлор-2-хлорметил-1-пропеном для получения целевого триазациклододекансульфонамидного соединения, как предложено в способе 1 в разделе "Примеры".

В разных вариантах реализации соединения, содержащие метиленовую группу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем сочетания защищенного бутан-1,3-диамина с альдегидом, содержащим целевую группу R^3 , для получения 3-(азанил)-N-бутан-1-амин, приведения аминогруппы в положении R^2 во взаимодействие с хлоридной группой, функционализированной целевой группой R^2 , встраивания пропиламиногруппы в 3-(азанил)-N-бутан-1-амин по положению R^4 путем приведения во взаимодействие с 2-(3-бромпропил)изоиндолин-1,3-дионом, затем с гидразином, приведения полученной аминогруппы в положении R^4 во взаимодействие с хлоридной группой, функционализированной целевой группой R^4 , и последующего приведения полученного соединения во взаимодействие с 3-хлор-2-хлорметил-1-пропеном для получения целевого триазациклододекансульфонамидного соединения, как предложено в способе 2 в разделе "Примеры".

В некоторых случаях соединения, содержащие спирогруппу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем приведения производного N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диаминогруппы, содержащего целевые группы R^2 , R^3 и R^4 , во взаимодействие с производным 1,1-диил-бис-(метилен)диэтансульфоната, содержащим целевую спирогруппу, как предложено в способах 3, 8 и 9 в разделе "Примеры".

В разных случаях соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть синтезированы путем восстановления бензильной группы в положении R^2 производного N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диамино, функционализированного целевыми группами R^3 и R^4 , и последующего приведения полученного продукта во взаимодействие с целевым производным альдегида, содержащим целевую группу R^2 (например, диметилциклогексил), как предложено в способе 4 в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации соединения, содержащие карбоксилатную группу в качестве R^2 ,

могут быть получены путем приведения производного триазациклодекансульфонильной группы, содержащего целевые группы R^1 , R^3 и R^4 , во взаимодействие с целевой алкильной группой и трифосгеном в основных условиях, как предложено в способе 5 в разделе "Примеры".

В разных вариантах реализации соединения, содержащие пиперидинильную группу в качестве R^2 , могут быть получены путем приведения DBU/меркаптоэтанола во взаимодействие с триазациклодекансульфонильным соединением, содержащим целевые группы R^1 , R^3 и R^4 и функционализированным по положению R^2 нитрофенильной группой, и последующего сочетания полученного продукта с пиперидинилсульфонилхлоридом, как предложено в способе 6 в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации соединения, содержащие водородную группу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем сочетания N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диамино, функционализированного целевыми группами R^2 , R^3 и R^4 , с 1,3-дихлорпропаном или 1,4-дихлорбутаном, как предложено в способе 7 и способе 17 в разделе "Примеры".

В некоторых случаях соединения, содержащие хлорфенилметаноновую группу в качестве R^2 , могут быть синтезированы путем приведения триазациклодекансульфонила, функционализированного целевыми группами R^1 , R^3 и R^4 , во взаимодействие с 4-хлорбензоилхлоридом в основных условиях, как предложено в способе 10 в разделе "Примеры".

В разных случаях соединения, содержащие 4-(диметиламино)-2-метилбензильную группу в качестве R^4 и спирогруппу в качестве R^1 , могут быть получены путем приведения N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диамино-содержащего соединения, функционализированного целевыми группами R^2 и R^3 , во взаимодействие с 4-(диметиламино)-2-метилбензолсульфонилхлоридом и последующей циклизации соединения посредством сочетания с производным 1,1-диил-бис-(метилен)-диэтансульфоната, содержащим целевую спирогруппу, при помощи способов, описанных выше в настоящем документе, как предложено в способе 11 в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены путем приведения сульфонилхлорида, содержащего целевую группу R^2 , во взаимодействие с пропан-1,3-диамином и приведения полученного продукта во взаимодействие с альдегидом, содержащим целевую группу R^3 , для получения 3-(азанил)-N-бутан-1-аминового соединения. Пропиламиногруппа может быть встроена в 3-(азанил)-N-бутан-1-амин по положению R^4 путем приведения во взаимодействие с 2-(3-бромпропил)изоиндолин-1,3-дионом, затем с гидразином, и целевую группу R^4 можно присоединять к соединению путем приведения соединения во взаимодействие с целевым сульфонилхлоридом (например, с 4-(диметиламино)-2-метилбензолсульфонилхлоридом). Наконец, соединение можно циклизовать с использованием соответствующего агента циклизации, такого как 3-хлор-2-хлорметил-1-пропен, 2-метилпропан-1,3-диил-диэтансульфонат, циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)диэтансульфонат, 1,3-дихлорпропан или 1,4-дихлорбутан, как было описано выше в настоящем документе и как предложено в способе 12 в разделе "Примеры".

В разных вариантах реализации соединения, содержащие 4-фенилпиперидин-1-илсульфонильную группу в качестве R^2 , могут быть синтезированы путем приведения триазациклодекансульфонильной группы, функционализированной целевыми группами R^1 , R^3 и R^4 , во взаимодействие с трифторметансульфонатом 3-метил-1-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия, как предложено в способе 14 в разделе "Примеры".

В некоторых случаях соединения, содержащие 4-фенилпиперидин-1-илсульфонильную группу в качестве R^2 , могут быть синтезированы путем приведения N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диамино, функционализированного целевыми группами R^3 и R^4 , во взаимодействие с трифторметансульфонатом 3-метил-1-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия и последующей циклизации соединения с использованием соответствующего агента циклизации, такого как 2-метилпропан-1,3-диил-диэтансульфонат, 3-хлор-2-хлорметил-1-пропен, циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)диэтансульфонат, 1,3-дихлорпропан или 1,4-дихлорбутан, как было описано выше в настоящем документе и как предложено в способе 15 в разделе "Примеры". Аналогичные соединения, содержащие метильную группу по соседству с атомом азота в положении R^4 , можно синтезировать схожим образом с использованием 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена, как предложено в способе 18 в разделе "Примеры".

В некоторых случаях соединения, содержащие спиртовую группу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем циклизации N-(3-(азанил)пропил)пропан-1,3-диаминсодержащего соединения с защищенным 1,3-дихлорпропан-2-олом в основных условиях, как предложено в способе 19 в разделе "Примеры". Спиртовую группу в положении R^1 можно метилировать путем приведения во взаимодействие с MeI и NaN в толуоле, как предложено в способе 21 в разделе "Примеры". Спиртовую группу в положении R^1 можно окислять до карбонила посредством приведения во взаимодействие с периодианом Десса-Мартина, как предложено в способе 22 в разделе "Примеры". Можно проводить взаимодействие карбонильной группы в положении R^1 с гидрохлоридом гидроксилamina для получения оксимового соединения, как предложено в способе 25 в разделе "Примеры".

В разных случаях соединения, содержащие S-металльную группу в качестве R^1 , могут быть синтезированы путем приведения аминогруппы, функционализированной целевой группой R^2 , во взаимодействие с трифторметансульфонатом 2,3-диметил-1-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-

ия, затем с $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Me}$ для получения трифторметансульфоната 2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия, функционализированного целевой группой R^2 . Можно проводить взаимодействие продукта с (R)-N-(3-амино-2-метилпропил), функционализированным целевой группой R^4 , для получения (S)-N,N'-(2-метилпропан-1,3-диамино), функционализированного целевыми группами R^2 и R^4 . Затем можно проводить взаимодействие полученного продукта с (азандиил)-бис-(пропан-3,1-дидил)диметансульфонатом, функционализированным целевой группой R^3 , для получения целевого соединения, как предложено в способе 27 в разделе "Примеры".

Синтез промежуточных соединений.

Промежуточные соединения, применяемые для получения соединений, описанных в настоящем документе, также могут быть получены стандартными способами, известными специалистам в данной области техники, как описано ниже в разделе "Примеры" (например, способом 13, способом 16, способом 20, способом 24, способом 26, способом 28, способом 30, способом 31, способом 32, способом 33).

Способы применения.

Соединения, описанные в настоящем документе (например, соединения формулы (I), соединения, перечисленные в табл. А и В, и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений), могут ингибировать секрецию белка, представляющего интерес. Соединения, описанные в настоящем документе, могут нарушать механизм секреции белка Sec61 в клетке. В некоторых случаях соединение, такое как описано в настоящем документе, ингибирует секрецию одного или более из ФНО α , VCAM, PRL, IL-2, INF γ , CD4, инсулина и PD-1 (мышь и/или человека) или каждого из ФНО α , VCAM, PRL, IL-2, INF γ , CD4, инсулина и PD-1 (мышь и/или человека). В некоторых случаях соединение, такое как описано в настоящем документе, может ингибировать секрецию белка контрольной точки или ингибирует секрецию белка клеточной поверхности, белка, связанного с эндоплазматическим ретикуломом, или секретлируемого белка, участвующего в регуляции противоопухолевых иммунных ответов. В разных случаях соединение, описанное в настоящем документе, может ингибировать секрецию одного или более из PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TIGIT и их комбинаций. Активность секреции белка можно оценивать способом, таким как описано ниже в разделе "Примеры".

В настоящем документе термин "ингибитор" описывает соединение, которое блокирует или снижает активность фармакологической мишени (например, соединение, которое ингибирует функцию Sec61 в пути секреции белка). Ингибитор может действовать посредством конкурентного, бесконкурентного или неконкурентного ингибирования. Ингибитор может связываться обратимо или необратимо, и, таким образом, термин включает соединения, которые являются суицидными субстратами белка или фермента. Ингибитор может модифицировать один или более участков в активном сайте белка или поблизости от него или может вызывать конформационные изменения в других участках фермента. Термин "ингибитор" используется в настоящем документе в более широком значении по сравнению с тем, что используется в научной литературе, и, таким образом, охватывает другие классы фармакологически или терапевтически эффективных агентов, такие как агонисты, антагонисты, стимуляторы, кофакторы и т.д.

Таким образом, в настоящем документе предложены способы ингибирования секреции белка в клетке. В указанных способах клетку приводят в контакт с соединением, описанным в настоящем документе (например, с соединением формулы (I) или соединением, перечисленным в табл. А или В, или фармацевтически приемлемыми солями указанных соединений), или с содержащим его фармацевтическим составом в количестве, которое эффективно ингибирует секрецию белка, представляющего интерес. В некоторых вариантах реализации клетку приводят в контакт *in vitro*. В разных вариантах реализации клетку приводят в контакт *in vivo*. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт включает введение соединения или фармацевтического состава субъекту.

Биологические последствия ингибирования Sec61 многочисленны. Например, ингибирование Sec61 было предложено для лечения или предупреждения воспаления и/или рака у субъекта. Таким образом, фармацевтические составы соединений, обладающих специфичностью в отношении Sec61, обеспечивают средства для введения лекарственного средства субъекту и лечения указанных состояний. В настоящем документе термины "лечить", "лечение", "способ лечения" и т.д. относятся к устранению, снижению или ослаблению заболевания или состояния и/или связанных с ним симптомов. Хотя это и не исключено, лечение заболевания или состояния не требует полного устранения заболевания, состояния или симптомов, связанных с ними. В настоящем документе термины "лечить", "лечение", "способ лечения" и т.д. могут включать "профилактическое лечение", которое относится к снижению вероятности повторного развития заболевания или состояния или повторного появления заболевания или состояния, которое было излечено ранее, у субъекта, у которого заболевание или состояние отсутствует, но у которого имеется риск или который подвержен повторному развитию заболевания или состояния или повторному появлению заболевания или состояния. Термин "лечить" и его синонимы подразумевает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно изобретению индивидууму, нуждающемуся в указанном лечении. В рамках изобретения "лечение" также включает профилактику рецидивов или профилак-

тику определенной фазы заболевания, а также лечение острых или хронических признаков, симптомов и/или нарушений. Лечение может быть направлено на симптомы, например, на подавление симптомов. Оно может проводиться в течение краткосрочного периода, может быть направлено на среднесрочную перспективу или может представлять собой долгосрочное лечение, например, в контексте поддерживающей терапии. В настоящем документе термины "предупреждать", "предупреждение", "предотвращение" являются такими, как принято в данной области техники, и если их используют в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боли), заболевание, такое как рак, сложный синдром, такой как сердечная недостаточность, или любое другое медицинское состояние, то они являются такими, как общеизвестно в данной области техники, и включают введение композиции, которая снижает частоту или задерживает появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, которому не вводят композицию. Таким образом, предупреждение рака включает, например, снижение числа поддающихся обнаружению растущих раковых образований в популяции пациентов, которым проводят профилактическое лечение, по сравнению с контрольной популяцией без лечения и/или задержку появления поддающихся обнаружению раковых образований у популяции, получающей лечение, по сравнению с контрольной популяцией без лечения, например, на статистически и/или клинически значимом уровне. Предупреждение инфекции включает, например, снижение числа поставленных диагнозов инфекции в популяции после лечения по сравнению с контрольной популяцией без лечения и/или задержку появления симптомов инфекции в популяции после лечения по сравнению с контрольной популяцией без лечения. Предупреждение боли включает, например, снижение тяжести или, в качестве альтернативы, задержку появления болезненных ощущений, отмечаемых субъектами из популяции, получившей лечение, по сравнению с контрольной популяцией без лечения. В настоящем документе термины "пациент" и "субъект" могут быть использованы взаимозаменяемо и обозначают животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади и овцы (т.е. отличных от человека животных), и человека. Конкретными пациентами являются млекопитающие (например, человек). Термин "пациент" включает мужчин и женщин.

Ингибирование опосредованной Sec61 секреции воспалительных белков (например, ФНО α) может нарушать передачу сигналов при воспалении. Таким образом, в настоящем документе предложен способ лечения воспаления у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (т.е. соединения формулы (I) или соединения, перечисленного в табл. А или В, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения).

Кроме того, жизнеспособность раковых клеток основана на повышенной секреции белка в ER, определяющей их выживание. Таким образом, неселективное или частично селективное ингибирование секреции белка, опосредованной Sec61, может ингибировать рост опухоли. В качестве альтернативы в иммуноонкологии селективные ингибиторы секреции известных секретируемых или трансмембранных белков иммунной контрольной точки (например, PD-1, TIM-3, LAG3 и т.д.) могут приводить к активации иммунной системы в отношении разных раковых заболеваний.

Соответственно, в настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы (I), соединения, перечисленного в табл. А или В, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения). Конкретные предполагаемые раковые заболевания, которые можно лечить с применением соединений и композиций, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются указанными, меланому, множественную миелому, рак предстательной железы, рак легкого, немелкоклеточную карциному легкого, плоскоклеточную карциному, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому с трансформацией NPM/ALK, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, нейроэндокринные опухоли, рак молочной железы, мантийноклеточную лимфому, почечно-клеточную карциному, рабдомиосаркому, рак яичника, рак эндометрия, мелкоклеточную карциному, аденокарциному, карциному желудка, печеночно-клеточную карциному, рак поджелудочной железы, карциному щитовидной железы, анапластическую крупноклеточную лимфому, гемангиому, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря и колоректальный рак. В некоторых случаях рак представляет собой солидную опухоль. В разных случаях рак представляет собой рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному, карциному желудка или рак поджелудочной железы.

Также предполагается применение соединений, описанных в настоящем документе, для предупреждения и/или лечения множества заболеваний, включая, но не ограничиваясь указанными, пролиферативные заболевания, нейротоксические/дегенеративные заболевания, ишемические состояния, аутоиммунные и аутовоспалительные нарушения, воспаление, заболевания, связанные с иммунной системой, ВИЧ, раковые заболевания, отторжение трансплантата органа, септический шок, вирусные и паразитарные инфекции, состояния, связанные с ацидозом, макулярную дегенерацию, легочные состояния, заболевания, связанные с истощением мышечной ткани, фиброзные заболевания, заболевания кости и заболевания, связанные с ростом волос.

Примеры пролиферативных заболеваний или состояний включают диабетическую ретинопатию, макулярную дегенерацию, диабетическую нефропатию, гломерулосклероз, IgA нефропатию, цирроз, ат-

резину желчных протоков, застойную сердечную недостаточность, склеродермию, лучевой фиброз и фиброз легких (идиопатический фиброз легких, коллагеновое сосудистое заболевание, саркоидоз, интерстициальные заболевания легких и наружные нарушения легких).

Воспалительные заболевания включают острые (например, бронхит, конъюнктивит, миокардит, панкреатит) и хронические состояния (например, хронический холецистит, бронхоэктазию, стеноз аортального клапана, рестеноз, псориаз и артрит), а также состояния, связанные с воспалением, такие как фиброз, инфекция и ишемия.

Нарушения с иммунодефицитом возникают, когда часть иммунной системы не работает должным образом или отсутствует. Они могут поражать В-лимфоциты, Т-лимфоциты или фагоциты и могут быть либо наследственными (например, дефицит IgA, тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), дисплазия тимуса и хронический гранулематоз), либо приобретенными (например, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и медикаментозные иммунодефициты). Состояния, связанные с иммунной системой, включают аллергические нарушения, такие как аллергия, астма и атопический дерматит, такой как экзема. Другие примеры указанных состояний, связанных с иммунной системой, включают волчанку, ревматоидный артрит, склеродермию, анкилозирующий спондилит, дерматомиозит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительное заболевание кишечника (такое как язвенный колит и болезнь Крона).

Отторжение трансплантата ткани/органа происходит, когда иммунная система по ошибке атакует клетки, внедряемые в организм хозяина. Болезнь "трансплантат против хозяина" (GVHD) после аллогенной трансплантации возникает, когда Т-клетки из донорской ткани становятся агрессивными и атакуют ткани хозяина. Во всех трех случаях, аутоиммунного заболевания, отторжения трансплантата и GVHD, модуляция иммунной системы путем лечения субъекта соединением или композицией согласно изобретению может обеспечивать благоприятное действие.

В настоящем документе также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. "Аутоиммунное заболевание" в настоящем документе представляет собой заболевание или нарушение, возникающее в собственных тканях индивидуума и направленное против них. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются указанными, воспалительные ответы, такие как воспалительные заболевания кожи, включая псориаз и дерматит (например, атопический дерматит); системная склеродермия и склероз; ответы, связанные с воспалительным заболеванием кишечника (таким как болезнь Крона и язвенный колит); респираторный дистресс-синдром (включая респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ)); дерматит; менингит; энцефалит; увеит; колит; гломерулонефрит; аллергические состояния, такие как экзема и астма, и другие состояния, при которых происходит инфильтрация Т-клеток, и хронические воспалительные ответы; атеросклероз; недостаточность адгезии лейкоцитов; ревматоидный артрит; системную красную волчанку (СКВ); сахарный диабет (например, сахарный диабет I типа или инсулинозависимый сахарный диабет); рассеянный склероз; синдром Рейно; аутоиммунный тиреоидит; аллергический энцефаломиелит; синдром Шегрена; диабет, проявляющийся в юности; и иммунные ответы, связанные с острой и замедленной гиперчувствительностью, опосредованной цитокинами и Т-лимфоцитами, как правило, возникающие при туберкулезе, саркоидозе, полимиозите, гранулематозе и васкулите; пернициозную анемию (болезнь Аддисона); заболевания, при которых происходит диapedез лейкоцитов; воспалительное нарушение центральной нервной системы (ЦНС); синдром полиорганной недостаточности; гемолитическую анемию (включая, но не ограничиваясь указанными, криоглобинемию или анемию с положительной пробой Кумбса); тяжелую миастению; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; заболевание с образованием антител к базальной мембране клубочков; антифосфолипидный синдром; аллергический неврит; болезнь Грейвса; миастенический синдром Ламберта-Итона; буллезный пемфигоид; пузырчатку; аутоиммунные полиэндокринопатии; Болезнь Рейтера; синдром мышечной скованности; болезнь Бехчета; гигантоклеточный артериит; иммунокомплексный нефрит; IgA нефропатию; IgM полинейропатию; иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП) или аутоиммунную тромбоцитопению. Соединения, предложенные в настоящем документе, могут подходить для лечения состояний, связанных с воспалением, включая, но не ограничиваясь указанными, ХОБЛ, псориаз, астму, бронхит, эмфизему и кистозный фиброз.

В настоящем документе также предложено применение соединения, такого как описано в настоящем документе, для лечения нейродегенеративных заболеваний. Нейродегенеративные заболевания и состояния включают, но не ограничиваются указанными, инсульт, ишемическое повреждение нервной системы, повреждение нейронов (например, ударное повреждение головного мозга, повреждение позвоночника и травматическое повреждение нервной системы), рассеянный склероз и другие нейропатии, опосредованные иммунной системой (например, синдром Гийена-Барре и его варианты, острую моторную аксональную нейропатию, острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию и синдром Фишера), комплекс ВИЧ/СПИД-деменции, аксономиию, диабетическую нейропатию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, бактериальный, паразитарный, грибковый и вирусный менингит, энцефалит, сосудистую деменцию, мультиинфарктную деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию лобной доли, такую как болезнь Пика, подкорковые деменции (такие как болезнь Хан-

тингтона или прогрессирующий надъядерный паралич), синдромы фокальной кортикальной атрофии (такие как первичная афазия), метаболические-токсические деменции (такие как хронический гипотиреоз или дефицит В12) и деменции, вызванные инфекциями (такими как сифилис или хронический менингит).

Дополнительные рекомендации по применению соединений и композиций, описанных в настоящем документе (например, соединения формулы (I), соединения, перечисленного в таблицах А или В, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения), для ингибирования секреции белка можно найти ниже в разделе "Примеры".

Фармацевтические составы и введение.

Способы, предложенные в настоящем документе, включают получение и применение фармацевтических композиций, которые включают одно или более соединений, предложенных в настоящем документе. Также включены фармацевтические композиции как таковые. Фармацевтические композиции, как правило, включают фармацевтически приемлемый носитель. Таким образом, в настоящем документе предложены фармацевтические составы, которые включают соединение, описанное в настоящем документе (например, соединении формулы (I), соединение, перечисленное в табл. А или В, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения), как описано выше в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Фраза "фармацевтически приемлемый" при использовании в настоящем документе относится к лигандам, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другую проблему или осложнение, и имеют приемлемое отношение польза/риск.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель" в настоящем документе обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. В настоящем документе выражение "фармацевтически приемлемый носитель" включает буфер, стерильную воду для инъекции, растворители, диспергирующую среду, материалы покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, задерживающие всасывание, и т.д., совместимые с фармацевтическим введением. Каждый носитель должен быть "приемлемым" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые можно применять в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и замещенный или незамещенный β -циклодекстрин; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао или воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В определенных вариантах реализации фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, являются апирогенными, т.е. не вызывают значительное повышение температуры при введении пациенту.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичным солям соединения неорганической и органической кислоты соединения, предложенного в настоящем документе. Указанные соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения, предложенного в настоящем документе, или путем проведения отдельного взаимодействия соединения в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Типовые соли включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, fumarатные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные, лаурилсульфонатные соли и соли аминокислот и т.д. (см., например, Berge et al. (1977), "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, может содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, может образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в данных случаях относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганического и органического основания соединения, предложенного в настоящем документе. Указанные соли аналогично могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединения или путем проведения отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически при-

емлемого катиона металла, с аммиаком и фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типовые соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.д. Типовые органические амины, подходящие для получения солей присоединения основания, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.д. (см., например, Verge et al., выше).

В композициях также могут присутствовать увлажнители, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезионные агенты, агенты покрытий, подсластители, вкусоароматические добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Композиции, полученные как описано выше в настоящем документе, можно вводить в разных формах в зависимости от нарушения, подвергающегося лечению, и возраста, состояния и массы тела пациента, что хорошо известно в данной области техники. Например, если композиции предназначены для перорального введения, то они могут быть получены в виде таблеток, капсул, гранул, порошков или сиропов; если же они предназначены для перорального введения, то они могут быть получены в виде составов для инъекций (внутривенных, внутримышечных или подкожных), препаратов для капельной инфузии или суппозитория. Они могут быть получены в виде глазных капель или глазных мазей для нанесения способом через слизистую оболочку глаза. Указанные составы могут быть получены с использованием традиционных средств при помощи способов, описанных в настоящем документе, и, при желании, активный ингредиент можно смешивать с любой традиционной добавкой или вспомогательным веществом, таким как связывающее вещество, разрыхлитель, смазывающее вещество, корректирующее вещество, агент, повышающий растворимость, суспендирующая добавка, эмульгатор или агент покрытия.

Фактические дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, можно изменять для получения "терапевтически эффективного количества", которое представляет собой количество активного ингредиента, эффективно обеспечивающее целевой терапевтический ответ для конкретного пациента, композиции и способа введения и не токсичное для пациента.

Концентрация соединения, предложенного в настоящем документе, в фармацевтически приемлемой смеси может быть разной в зависимости от нескольких факторов, включая дозировку вводимого соединения, характеристики фармакокинетики применяемого(ых) соединения(ий) и способ введения. В некоторых вариантах реализации композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть обеспечены в водном растворе, содержащем примерно 0,1-10% (мас./об.) соединения, описанного в настоящем документе, помимо других веществ, для парентерального введения. Типовые диапазоны дозировок могут включать от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела в день и вводиться в виде 1-4 отдельных доз. Каждая отдельная доза может содержать одинаковые или разные соединения. Дозировка представляет собой терапевтически эффективное количество, зависящее от нескольких факторов, включая общее состояние здоровья пациента и состав, и способ введения выбранного(ых) соединения(ий).

Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие соединение, такое как описано в настоящем документе, в количестве в диапазоне от 0,005 до 100%, где оставшаяся часть составляет нетоксичный носитель. Способы получения указанных композиций известны специалистам в данной области техники. Предлагаемые композиции могут содержать 0,001-100% активного ингредиента, в одном из вариантов реализации 0,1-95%, в другом варианте реализации 75-85%. Несмотря на то, что дозировка может быть разной в зависимости от симптомов, возраста и массы тела пациента, природы и тяжести нарушения, подвергающегося лечению или предупреждению, способа введения и формы лекарственного средства, в целом, дневная дозировка соединения от 0,01 до 2000 мг рекомендована взрослому пациенту-человеку, и ее можно вводить в виде одной дозы или нескольких разделенных доз. Количество активного ингредиента, который можно объединять с материалом-носителем для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, в общем случае представляет собой количество соединения, обеспечивающее терапевтический эффект.

На юрисдикционных территориях, на которых запрещено патентование способов, реализуемых в отношении организма человека, значение термина "введение" композиции субъекту-человеку должно ограничиваться назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет вводить самостоятельно любым способом (например, перорально, путем ингаляции, местного нанесения, инъекции, введения и т.д.). Предполагается самое широкое допустимое толкование, соответствующее законодательству или регламентам, определяющим патентоспособный объект. На юрисдикционных территориях, на которых не запрещено патентование способов, реализуемых в отношении организма человека, "введение" композиций включает как способы, реализуемые в отношении организма человека, так и вышеуказанные операции.

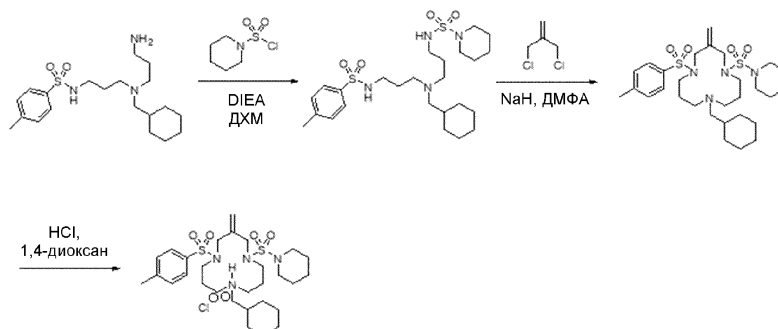
Другие варианты реализации.

Несмотря на то, что изобретение истолковано подробно в описании, следует понимать, что приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, но не ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации включены в объем последующей формулы изобретения.

Примеры

Последующие примеры приведены для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Способ 1.



Исходное вещество синтезировали способом, описанным в J. Med. Chem. 2016, 59, 2633-2647. К N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-метилбензолсульфонамиду (0,200 г, 0,523 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли DIEA (2 экв., 1,05 ммоль, 179 мкл), затем пиперидин-1-сульфонилхлорид (0,096 г, 0,523 ммоль). Через 16 ч гасили реакцию бикарбонатом натрия (нас.), экстрагировали ДХМ, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

К неочищенному N-(3-((циклогексилметил)(3-((4-метилфенил)сульфонамидо)пропил)амино)пропил)пиперидин-1-сульфонамиду в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (2,5 экв., 1,31 ммоль, 0,052 г 60% дисперсии в минеральном масле). Перемешивали смесь в течение 1 ч, затем нагревали до 85°C и добавляли 3-хлор-2-хлорметил-1-пропен (0,9 экв., 0,471 ммоль, 55 мл, растворен в 0,5 мл ДМФА) в течение 4 ч. После нагревания в течение 16 ч охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли соевым раствором и водой, экстрагировали этилацетатом (3×), промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-60% гексаны/этилацетат+1% ДЭА) приводила к получению продукта в форме свободного основания.

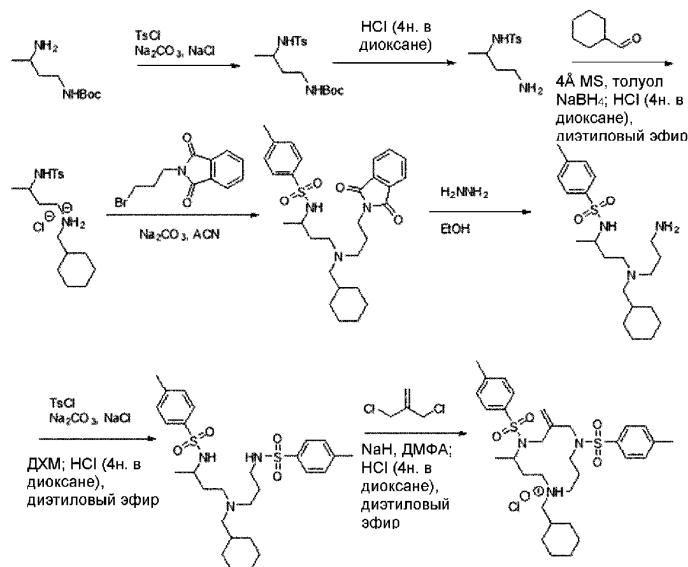
К свободному основанию добавляли диэтиловый эфир (1,0 мл) для растворения и HCl (4н. в диоксане, 1,046 ммоль, 262 мкл). Фильтровали соль HCl и сушили в глубоком вакууме с получением соединения A5.

МС (ИЭР) для $C_{29}H_{48}N_4O_4S_2$, эксперимент 581 $[M+H]^+$.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[M+H]^+$ |
|----|--|-----------|
| A6 | 9-(циклогексилметил)-1-(этансульфонил)-5-(4-метилбензолсульфонил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан | 526 |
| A7 | 9-(циклогексилметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-3-метилен-5-(пропан-2-сульфонил)-1,5,9-триазацклододекан | 540 |
| A8 | 1-(циклогексансульфонил)-9-(циклогексилметил)-5-(4-метилбензолсульфонил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан | 580 |

Способ 2.



К трет-бутил-(3-аминобутил)карбамату (2,5 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (12,5 мл), нас. Na_2CO_3 (12,5 мл) и нас. NaCl (12,5 мл) добавляли TsCl (13,3 ммоль, 2,54 г). Через 1 ч промывали органический слой соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(3-((4-метилфенил)сульфонамидо)бутил)-карбамата, который использовали дальше без дополнительной очистки.

К тозилату (13,3 ммоль) добавляли ТФУК (66,5 ммоль, 5,09 мл) и ДХМ (5,09 мл). Через 2 ч концентрировали реакционную смесь, разбавляли NaOH (1н., 30 мл), экстрагировали ДХМ (3×30 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением амина.

К амину (10,94 ммоль) добавляли толуол (49 мл) и циклогексанкарбоксальдегид (1,34 г, 12,0 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником с использованием ловушки Дина-Старка в течение ночи (внешняя температура 185°C), затем концентрировали, разбавляли этанолом (абсолютный, 19 мл) и по частям добавляли NaNH_4 (0,827 г, 21,8 ммоль), поддерживая при этом внутреннюю температуру $<20^\circ\text{C}$. После перемешивания в течение 2 ч разбавляли смесь водой (10 мл), перемешивали в течение 20 мин, экстрагировали ДХМ (3×), промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением амина. Разбавляли амин диэтиловым эфиром (20 мл) и по каплям добавляли HCl (конц., ~0,3 мл). Соль HCl выпадала в осадок в течение 5 мин, и ее отфильтровывали, используя диэтиловый эфир для промывки. Сушили продукт в вакууме в течение ночи с получением гидрохлорида N-(4-((циклогексилметил)амино)бутан-2-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

К соли HCl (3,5 ммоль) добавляли ацетонитрил (9 мл), карбонат натрия (0,99 г, 9,2 ммоль), LiI (0,114 г) и 3-бромпропилфталимид (2,30 г). Нагревали смесь до 70°C в течение 5 ч, после чего фильтровали ее и концентрировали. Неочищенный фталимид использовали дальше без дополнительной очистки.

К фталимиду (3,5 ммоль) добавляли моногидрат гидразина (4,2 мл) и этанол (15 мл). После нагревания до 80°C в течение 30 мин взаимодействие завершалось, и отфильтровывали осадок, промывая этанолом. Концентрировали фильтрат и разбавляли HCl (2н., 30 мл), затем оставляли отстаиваться на 1 ч. К водной смеси добавляли NaOH (1н.) для подщелачивания до pH 10. Затем экстрагировали смесь ДХМ (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного N-(4-((3-аминопропил)-(циклогексилметил)амино)бутан-2-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

К амину (695 мг, 1,76 ммоль) добавляли ДХМ (9 мл), нас. Na_2CO_3 (9 мл), нас. NaCl (9 мл), TsCl (1,76 ммоль, 336 мг). После перемешивания в течение 1 ч экстрагировали смесь ДХМ (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением свободного основания. Соль HCl получали разбавлением свободного основания в диэтиловом эфире (50 мл) и добавлением HCl (конц., 300 мкл). После размещения в глубоком вакууме в течение 2 ч собирали соль HCl (1,02 г).

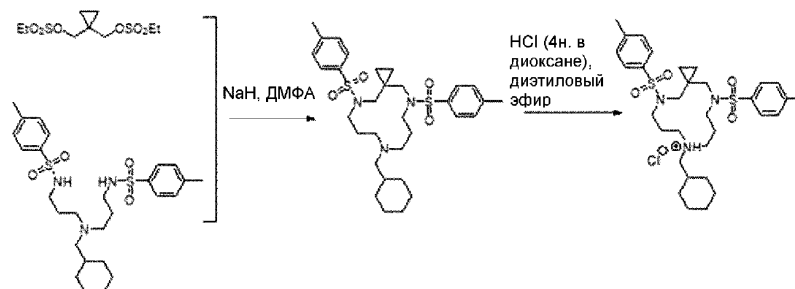
К соли HCl (0,400 г, 0,683 ммоль) в ДМФА (14 мл) добавляли NaN (3,5 экв., 2,39 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле, 80,3 мг). После перемешивания в течение 1 ч по каплям в течение добавляли 3-хлор-2-хлорметил-1-пропен (0,9 экв., 0,615 ммоль, 71 мкл в 7 мл ДМФА) в течение 3 ч. После нагревания в течение еще 2 ч охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли соевым раствором, водой и этилацетатом. Экстрагировали смесь этилацетатом (2×), промывали соевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-90% гексаны/этилацетат+1% ДЭА) приводила к получению продукта. Соль HCl получали разбавлением свободного основания в диэтиловом эфире (20 об.) и добавлением HCl (4н. в диоксане, 4 экв.) с получением гидрохлорида 5-(циклогексилметил)-2-метил-1-метил-1,9-дитозил-1,5,9-триазаацклододекан, соединение В1.

МС (ИЭР) для $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, эксперимент 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|-----------|--|-------------------------|
| B2 | 1-(циклогексилметил)-3-метил-5,9-бис(4-метилбензолсульфонил)-7-метилен-1,5,9-триазаацклододекан | 602 |
| A9 | N, N-диметил-4-[[5-(4-метилбензолсульфонил)-3-метилен-9-[(оксан-4-ил)метил]-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил]сульфонил}анилин | 619 |

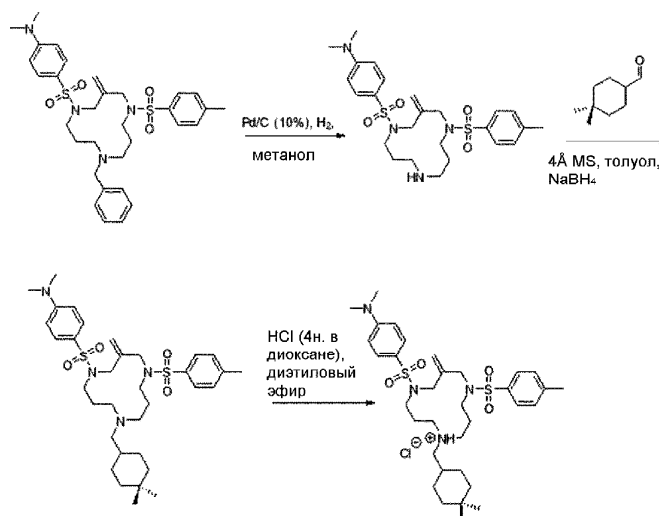
Способ 3.



К N-(3-((циклогексилметил)(3-((4-метилфенил)сульфонамидо)бутил)амино)-пропил)-4-метилбензолсульфонамиду (0,099 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли гидрид натрия (0,350 ммоль 60% дисперсии в минеральном масле). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем нагревали до 80°C, после чего добавляли циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)-диэтансульфонат (0,099 ммоль, растворенный в 1,0 мл ДМФА) в течение 2 ч. После перемешивания в течение еще 4 ч при 80°C охлаждали смесь до температуры окружающей среды, гасили реакцию соевым раствором, экстрагировали этилацетатом (3×). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (2×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-60% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получения продукта в форме свободного основания, который растворяли в диэтиловом эфире (2 мл), и добавляли HCl (0,1 мл 4н. раствора в 1,4-диоксане). Концентрировали смесь с получением гидрохлорида 4-{[9-(циклогексилметил)-13-(4-метилбензолсульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил]сульфонил}-N,N-диметиланилина, соединение A11.

МС (ИЭР) для C₃₃H₅₀N₄O₄S₂, эксперимент 631 [M+H]⁺.

Способ 4.

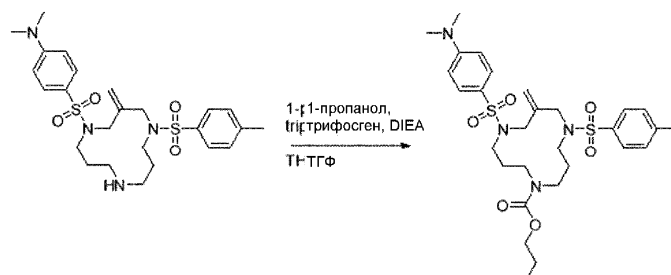


Исходное вещество синтезировали способом, описанным в J. Med. Chem. 2016, 59, 2633-2647. К исходному веществу (0,327 ммоль) в метаноле (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd/C (20 мг). Нагнетали атмосферу водорода и перемешивали смесь при температуре окружающей среды. Через 3 ч фильтровали реакционную смесь и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0-80% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) с получением продукта.

К исходному веществу (0,028 ммоль) добавляли толуол (5 мл), затем альдегид (0,028 ммоль). Перемешивали смесь в течение 3 ч при температуре обратной конденсации, затем концентрировали. К имину добавляли этанол, затем боргидрид натрия. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем разбавляли водой (1 мл), экстрагировали ДХМ (3×1 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали продукт путем колоночной флэш-хроматографии (0-60% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат). Разбавляли свободное основание диэтиловым эфиром (1 мл) и добавляли HCl (7 мкл, 4н. в диоксане). Фильтровали смесь с получением гидрохлорида 4-((9-((4,4-диметилциклогексил)метил)-3-метил-5-тозил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилина (соединение A10).

МС (ИЭР) для C₃₄H₅₂N₄O₄S₂, эксперимент 645 [M+H]⁺.

Способ 5.

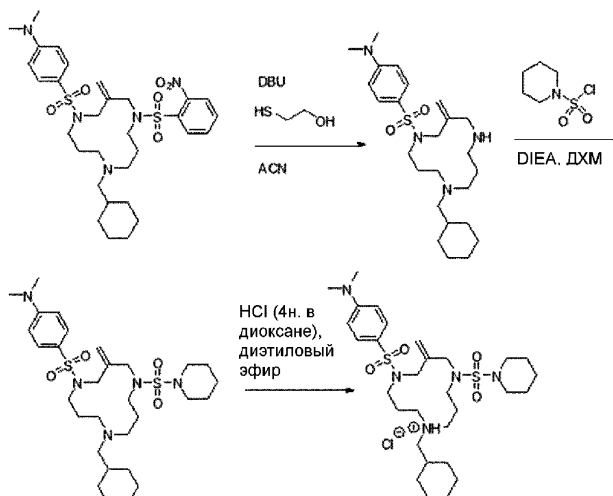


К трифосгену (0,0316 ммоль, 9,4 мг) в ДХМ (100 мкл) добавляли 1-пропанол (0,190 ммоль, 14 мкл). После перемешивания в течение 45 мин полученный раствор добавляли к амину (0,0158 ммоль, 8,2 мг), DIEA (0,126 ммоль, 22 мкл) и ДХМ (100 мкл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем очищали непосредственно путем колоночной флэш-хроматографии (0-70% гекса-

ны/этилацетат) с получением пропил-5-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-7-метилен-9-тозил-1,5,9-триазаацклододекан-1-карбоксилата (соединение A12).

МС (ИЭР) для $C_{29}H_{42}N_4O_6S_2$, эксперимент 607 $[M+H]^+$.

Способ 6.



Исходное вещество, 4-((9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-((2-нитрофенил)сульфонил)-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилин, синтезировали способом, аналогичным описанному в способе 2, с заменой на соответствующие сульфонилхлориды.

К исходному веществу (1,09 г, 1,68 ммоль) в ACN (12,3 мл) добавляли DBU (0,780 мл, 5,22 ммоль), затем 2-меркаптоэтанол (0,135 мл, 1,92 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем добавляли дополнительную аликвоту 2-меркаптоэтанола (1,14 экв.). После перемешивания в течение еще 2 ч концентрировали смесь и очищали непосредственно путем FCC (0-100% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат); 4-((9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил)сульфонил)диметиланилин.

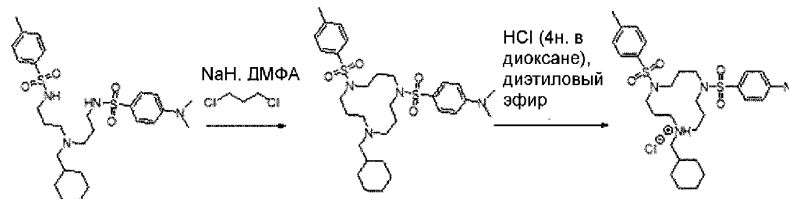
К амину (70 мг, 0,152 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (0,303 ммоль, 52 мкл), затем пиперидин-1-сульфонилхлорид (0,152 ммоль, 28 мг). После отстаивания в течение ночи очищали реакционную смесь непосредственно путем колоночной флэш-хроматографии (гексаны (1% ДЭА)/этилацетат 0-60%). Соль HCl продукта получали растворением свободного основания в диэтиловом эфире (1 мл) и добавлением HCl (4н. в диоксане, 38 мкл). Собирали фильтрат с получением гидрохлорида 4-((9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-(пиперидин-1-илсульфонил)-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилина (соединение A15).

МС (ИЭР) для $C_{30}H_{51}N_5O_4S_2$, эксперимент 610 $[M+H]^+$.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[M+H]^+$ |
|-----|--|-----------|
| A16 | 9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-N, N-диметил-3-метилен-1,5,9-триазаацклододекан-1-сульфонамид | 570 |
| A13 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-(пиперидин-1-сульфонил)-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 610 |

Способ 7.



Исходное вещество, N-(3-((циклогексилметил)(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)пропил)-амино)пропил)-4-метилбензолсульфонамид, синтезировали таким же способом, что описан в способе 1, с заменой на соответствующий сульфонилхлорид.

К диамину (49 мг, 0,087 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли NaH (0,22 ммоль, 9 мг). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды медленно добавляли 1,3-дихлорпропан (0,087 ммоль, 8,3 мкл в 0,5 мл ДМФА) в течение 1 ч при нагревании при 80°C. Через 3 ч охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли солевым раствором (10 мл), водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл). Экстрагировали водный слой этилацетатом (3X5 мл), объединяли органические слои и промывали солевым раствором (1X5 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению продукта в форме свободного основания, который превращали в соль HCl добавлением диэтилового эфира (1 мл), затем HCl

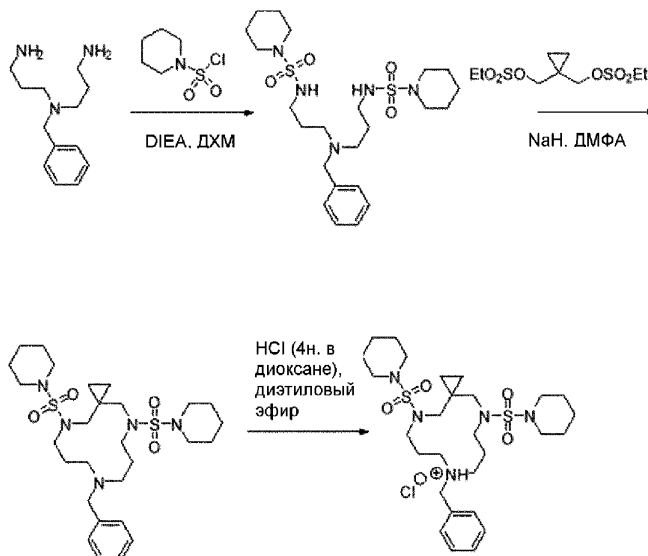
(20 мкл, 4н. в диоксане). Собирали фильтрат и концентрировали с получением 4-((5-(циклогексилметил)-9-тозил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилина (соединение А14).

МС (ИЭР) для $C_{31}H_{48}N_4O_4S_2$, эксперимент 605 $[M+H]^+$.

Следующее соединение синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[M+H]^+$ |
|-----|--|-----------|
| A17 | 4-{{10-(циклогексилметил)-14-(пиперидин-1-сульфонил)-2-окса-6,10,14-триазаспиро[3.11]пентадекан-6-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 640 |

Способ 8.

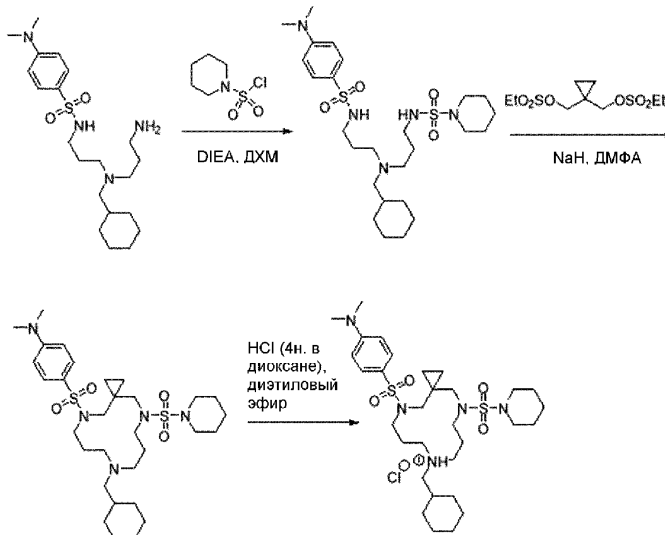


Исходное вещество синтезировали способом, описанным в J. Med. Chem. 2006, 49, 1291-1312. К N-(3-аминопропил)-N1-бензилпропан-1,3-диамину (363 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (1,14 мл, 6,56 ммоль), затем сульфонилхлорид (345 мкл, 2,46 ммоль). Оставляли раствор отстаиваться на ночь при температуре окружающей среды. Концентрирование и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (0-80% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводили к получению продукта.

К исходному веществу (260 мг, 504 мкл) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (50 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 1,26 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 20 мин, затем добавляли бис-сульфонат (144 мг, 504 мкл) в течение 1 ч. После нагревания в течение 4 ч взаимодействие завершалось, и разбавляли смесь этилацетатом (40 мл) и соевым раствором (40 мл), экстрагировали этилацетатом (2X20 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (гексаны (1% ДЭА)/этилацетат 0-50%) приводила к получению продукта, который разбавляли диэтиловым эфиром (5 мл) и добавляли HCl (4н. в диоксане, 100 мкл). Концентрировали смесь, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением гидрохлорида 9-бензил-5,13-бис-(пиперидин-1-илсульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекана (соединение А18).

МС (ИЭР) для $C_{28}H_{47}N_5O_4S_2$, эксперимент 581 $[M+H]^+$.

Способ 9.



Исходное вещество, N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-(диметиламино)-бензолсульфонамид, синтезировали способом, схожим с тем, что описан в способе 2.

К N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-(диметиламино)-бензолсульфонамиду (559 мг, 1,36 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (0,71 мл, 4,08 ммоль), затем сульфонилхлорид (250 мг, 1,36 ммоль). Оставляли раствор отстаиваться на ночь при температуре окружающей среды. Концентрирование и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (0-80% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводили к получению продукта.

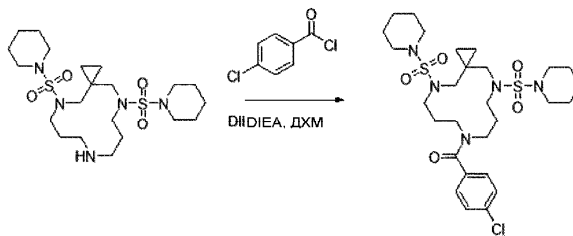
Циклизацию N-(3-((циклогексилметил)(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)пропил)амино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида и получение соли проводили аналогично способу 8 с получением гидрохлорида 4-((9-(циклогексилметил)-13-(пиперидин-1-илсульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилина (соединение A19).

МС (ИЭР) для $C_{31}H_{53}N_5O_4S_2$, эксперимент 624 $[M+H]^+$.

Следующие соединения синтезировали аналогично. Циклизацию соединений A25-A29 проводили с использованием NMP в качестве растворителя.

| № | ИЮПАК | $[M+H]^+$ |
|-----|--|-----------|
| A20 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(2-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 638 |
| A21 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(3-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 638 |
| A22 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(4-метилпиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 638 |
| A23 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-(пирролидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 610 |
| B3 | 4-{{8-(циклогексилметил)-4-(пиперидин-1-сульфонил)-1,4,8-триазациклоундекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 584 |
| B4 | 4-{{7-(циклогексилметил)-3-(пиперидин-1-сульфонил)-1,3,7-триазекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 570 |
| A25 | 4-{{13-(азепан-1-сульфонил)-9-(циклогексилметил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 638 |
| A26 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(4,4-диметилпиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 652 |
| A27 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(4-метоксипиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 654 |
| A28 | 1-{{9-(циклогексилметил)-13-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}пиперидин-4-ол | 640 |
| A29 | 4-{{9-(циклогексилметил)-13-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 700 |

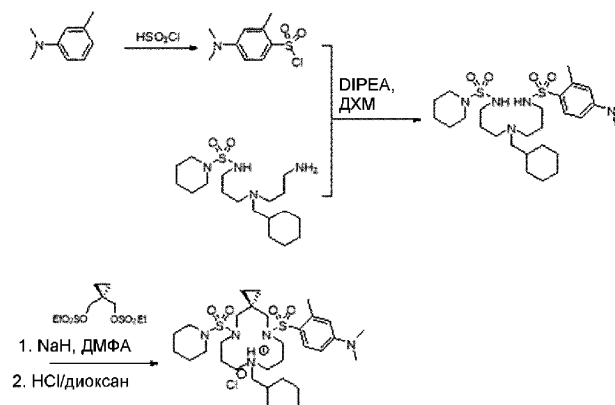
Способ 10.



К амину (67 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли DIEA (35 мг, 0,27 ммоль), затем 4-хлорбензоилхлорид (24 мг, 0,14 ммоль). После отстаивания при температуре окружающей среды в течение 30 мин гасили реакцию бикарбонатом натрия (нас.), экстрагировали смесь ДХМ (3×), сушили сульфатом натрия и фильтровали. Колоночная флэш-хроматография (0-60% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению (5,13-бис-(пиперидин-1-илсульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-9-ил)(4-хлорфенил)метанона (соединение A24).

МС (ИЭР) для $C_{28}H_{44}ClN_5O_5S_2$, эксперимент 630 $[M+H]^+$.

Способ 11.



В раствор N,N,3-триметиланилина (1,35 г, 10,0 ммоль) в CHCl_3 (4 мл) добавляли хлорсульфокислоту (4 мл). Грели реакционную смесь при 80°C в течение 18 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и разбавляли ДХМ (20 мл). Выливали полученную смесь в смесь лед-вода (30 мл), а затем доводили до pH 7-8 насыщенным водным Na_2CO_3 . Отделяли органический слой, промывали насыщенным водным NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Перекристаллизовывали остаток из смеси петролейный эфир/ EtOAc (10:1, 10 мл) с получением 4-(диметиламино)-2-метилбензолсульфонилхлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,53 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

4-{9-(Циклогексилметил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан-5-ил}сульфонил}-N,N,3-триметиланилин получали согласно способу, описанному в способе 12, получали соединение А30.

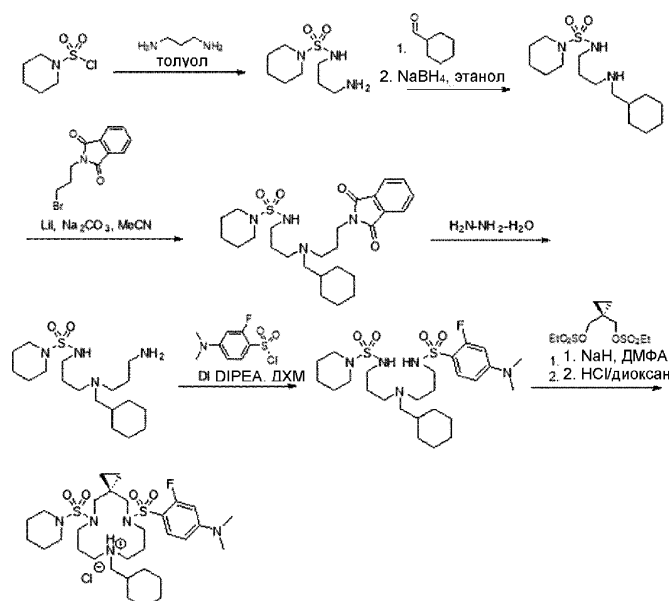
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,57 (ушир.s, 1H), 7,50 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (ушир.s, 1H), 2,89~3,55 (m, 24H), 1,45~1,90 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (ушир.s, 4H).

МС (ИЭР) для $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, эксперимент 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующее соединение синтезировали аналогично:

| | ИЮПАК | $\text{M}+\text{H}^+$ | ^1H ЯМР |
|----|---|-----------------------|---|
| 41 | 5-(циклогексансульфонил)-9-(циклогексилметил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан | 87 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,46 (ушир.s, 1H), 3,37-2,95 (m, 15H), 2,01-1,01 (m, 33H), 0,95 (m, 2H), 0,73 (m, 4H). |

Способ 12.



В раствор пиперидин-1-сульфонилхлорида (68,3 г, 0,37 моль) в толуоле (350 мл) по каплям добавляли раствор пропан-1,3-диамина (83,4 г, 1,12 моль) в толуоле (150 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды.

Фильтровали полученную суспензию и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = от 50:1 до 20:1) с получением N-(3-аминопропил)-пиперидин-1-сульфонамида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,17 (m, 6H), 2,88 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,54 (m, 2H).

Смесь N-(3-аминопропил)пиперидин-1-сульфонамида (22,62 ммоль) и циклогексанкарбальдегида (2,8 г, 24,89 ммоль) в толуоле (90,0 мл) нагревали при температуре обратной конденсации с обратным холодильником в течение ночи, удаляя воду с использованием ловушки Дина-Старка. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Растворяли полученный продукт в этаноле (35 мл) и добавляли NaBH₄ (1,66 г, 43,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Гасили реакцию 1н. водной HCl (30 мл), а затем доводили до pH 10 водным NaOH. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл) и концентрировали органический слой. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = от 50:1 до 40:1) с получением N-(3-(циклогексилметиламино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,17 (m, 6H), 2,78 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,45 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,75 (m, 12H), 1,44 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 0,96 (m, 2H).

МС (ИЭР) для C₁₅H₃₁N₃O₂S, эксперимент 318 [M+H]⁺.

В раствор N-(3-(циклогексилметиламино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида (2,8 г, 8,83 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,97 г, 9,19 ммоль), LiI (0,28 г, 2,12 ммоль) и 3-бромпропилфталимид (5,66 г, 21,19 ммоль). Грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = 1:3) с получением N-(3-((циклогексилметил)(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)амино)пропил)-пиперидин-1-сульфонамида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,85 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 5,82 (ушир.s, 1H), 3,68 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 12H), 1,45 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

В раствор N-(3-((циклогексилметил)(3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)пропил)амино)-пропил)-пиперидин-1-сульфонамида (500 мг, 0,10 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NH₂NH₂ (1,5 мл, 2,55 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель при пониженном давлении и разбавляли остаток этилацетатом (20 мл). Промывали полученную смесь водой (2×10 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида (380 мг, количественный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,17 (m, 6H), 2,78 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,14 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m, 12H), 1,45 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

МС (ИЭР) для C₁₈H₃₈N₄O₂S, эксперимент 375 [M+H]⁺.

В раствор N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида (2,42 г, 6,49 ммоль) и DIEA (1,31 г, 10,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли сульфонилхлорид (1,69 г, 7,13 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Промывали смесь водой (50 мл). Сушили органическую фазу над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/ДХМ = от 1:80 до 1:30) с получением N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)-2-фторфенилсульфонамидо)пропил)амино)-пропил)пиперидин-1-сульфонамида.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,66 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,58 (ушир.s, 2H), 3,15 (m, 6H), 3,03 (s, 6H), 2,99 (ушир.s, 2H), 2,46 (ушир.s, 4H), 2,12 (ушир.s, 2H), 1,30~1,70 (m, 18H), 1,21 (m, 4H), 0,82 (m, 2H).

МС (ИЭР) для C₂₆H₄₆FN₅O₄S₂, эксперимент 575 [M+H]⁺.

В раствор N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)-2-фторфенилсульфонамидо)пропил)-амино)пропил)пиперидин-1-сульфонамида (2,28 г, 3,97 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (400 мг, 3,97 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Добавляли циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)диэтансульфонат (1,3 г, 3,97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и выливали в воду (150 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (100 мл). Промывали органический слой водой (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = от 1:15 до 1:8) с получением свободного основания, которое растворяли в диэтиловом эфире (5 мл). Добавляли хлороводородную кислоту (1,5 мл 3н. раствора в 1,4-диоксане) и перемешивали смесь в течение 0,5 ч. Удаляли растворитель в вакууме и трижды растирали остаток с диэтиловым эфиром с получением соединения A40.

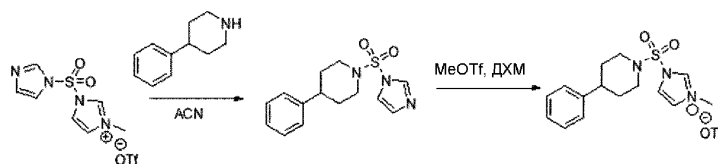
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,89 (ушир.s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 3,67 (ушир.s, 1H), 3,55-2,89 (m, 23H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,69 (m, 4H).

МС (ИЭР) для C₃₁H₅₂FN₅O₄S₂, эксперимент 643 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|-----|---|--------------------|--|
| A31 | 9-(циклогексилметил)-5-(4-метоксибензолсульфонил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан | 611 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,75 (ушир.s, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (m, 4H). |
| A32 | 9-(циклогексилметил)-5-(3-метоксибензолсульфонил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан | 611 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,89 (ушир.s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 2,04-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,67 (m, 4H). |
| A33 | 9-(циклогексилметил)-5-(2-метоксибензолсульфонил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан | 611 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 9,35 (ушир.s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (ушир.s, 2H), 0,51 (ушир.s, 2H). |
| A34 | 5-(бензолсульфонил)-9-(циклогексилметил)-13-(пиперидин-1-сульфонил)-5,9,13-триазаспиро[2.11]тетрадекан | 581 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 10,26 (ушир.s, 1H), 7,76 (m, 4H), 3,41-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,73 (ушир.s, 4H). |

Способ 13.



К трифторсульфонату 1-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (1,69 г, 4,65 ммоль, см.: J. Org. Chem. 2002, 68, 115-119.) и 4-фенилпиперидину (750 мг, 4,65 ммоль) добавляли ACN (16 мл) и оставляли раствор отстаиваться на 2 ч, затем концентрировали и очищали непосредственно путем колоночной флэш-хроматографии (0-80% гексаны/этилацетат) с получением продукта.

К 1-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-4-фенилпиперидину (600 мг, 2,06 ммоль) в ДХМ при 0°C добавляли метилтрифлат (0,23 мл, 2,06 ммоль) в течение 5 мин. Оставляли отстаиваться на 30 мин, после чего концентрировали смесь с получением трифторметансульфоната 3-метил-1-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия, который использовали дальше без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) для C₁₅H₂₀N₃O₂S, эксперимент 307 [M]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

трифторметансульфонат 1-((8-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A51).

трифторметансульфонат 1-((7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A52).

трифторметансульфонат 1-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A53).

трифторметансульфонат 1-((5-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A54).

трифторметансульфонат 1-((6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A59).

трифторметансульфонат 1-((6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A60).

гидрохлорид трифторметансульфоната 1-((4-изопропоксипиперидин-1-

ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A66**).

трифторметансульфонат 1-((4-(циклопент-1-ен-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A67**).

трифторметансульфонат 1-((4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A68**).

трифторметансульфонат 1-((4-(3-хлорфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A69**).

трифторметансульфонат 1-((4-(2-хлорфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A73**).

трифторметансульфонат 1-((4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A74**).

трифторметансульфонат 1-((4-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A79**).

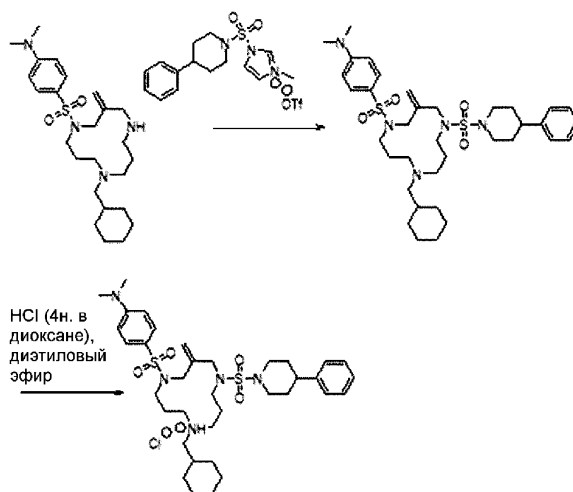
трифторметансульфонат 1-((4-(бензо[d]оксазол-2-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A80**).

трифторметансульфонат 3-метил-1-((4-(пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A81**).

трифторметансульфонат 1-((2-хлор-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A82**).

трифторметансульфонат 1-((5-хлоризоиндолин-2-ил)сульфонил)-3-метил-1Н-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения **A89**).

Способ 14.



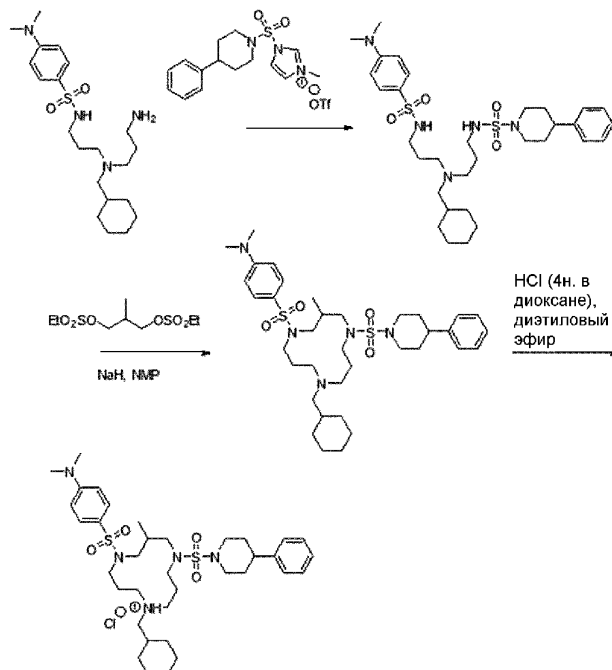
К 4-((9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилину (97 мг, 0,21 ммоль) в ACN (0,8 мл) добавляли трифторметансульфонат 3-метил-1-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1Н-имидазол-3-ия (95 мг, 0,21 ммоль) и нагревали смесь до 80°C в течение 8 ч, затем концентрировали и очищали непосредственно путем колоночной флэш-хроматографии (0-70% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) с получением свободного основания. К свободному основанию добавляли диэтиловый эфир (5 мл) и HCl (52 мкл 4н. HCl в 1,4-диоксане) и оставляли смесь отстаиваться на 10 мин, затем концентрировали с получением гидрохлорида 4-[[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[[4-(фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил]-N,N-диметиланилина (соединение **A35**).

МС (ИЭР) для C₃₆H₅₅N₅O₄S₂, эксперимент 686 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|-----|--|--------------------|
| A36 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 687 |
| A37 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[(4-феноксипиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 702 |
| A38 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[(3-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 686 |
| A39 | 1-{[9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}пиперидин-4-карбонитрил | 635 |
| A42 | 4-{[5-(циклогексилметил)-9-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 |
| A43 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[[3(S)-3-фенилпиперидин-1-ил]сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 686 |
| A46 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[[3(R)-3-метил-4-фенилпиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 701 |
| A47 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[[3(S)-3-метил-4-фенилпиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 701 |
| A48 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-1-фенилпиперазин-2-он | 701 |
| A49 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-[[3(R)-3-фенилпиперидин-1-ил]сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 686 |
| A50 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 658 |

Способ 15.



К N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-(диметиламино)-бензолсульфонамиду (838 мг, 1,84 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли трифторметансульфонат 3-метил-1-((4-фенилпиперидин-1-

ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия (838 мг, 1,84 ммоль) и нагревали смесь до 80°C в течение 8 ч, затем концентрировали и очищали непосредственно путем колоночной флэш-хроматографии (0-70% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) с получением продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,75 (ушир.s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,91 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 12H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 0,85 (m, 2H).

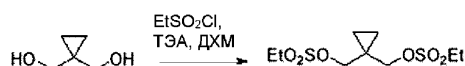
К 4-((9-(циклогексилметил)-3-метил-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилину (123 мг, 0,194 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли гидрид натрия (19 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,485 ммоль) в течение 20 мин. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем при 80°C еще 20 мин. Затем добавляли бисульфонат в течение 1 ч. После выдерживания в течение 8 ч при 80°C охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли солевым раствором и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом (3×), промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению свободного основания. Свободное основание превращали в соль HCl добавлением диэтилового эфира (5 мл) и HCl (4н. в диоксане, 50 мкл). 10-минутное концентрирование приводило к получению гидрохлорида 4-[[9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[[4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазаацклододекан-1-ил]сульфонил]-N,N-диметиланилина (соединение A44).

МС (ИЭР) для C₃₆H₅₇N₅O₄S₂, эксперимент 688 [M+H]⁺.

Следующее соединение синтезировали аналогично:

| | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|---|--|--------------------|
| 7 | N-{3-[(циклогексилметил)(3-[[4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]амино]пропил)амино]пропил}-4-(диметиламино)бензол-1-сульфонамид | 634 |

Способ 16.



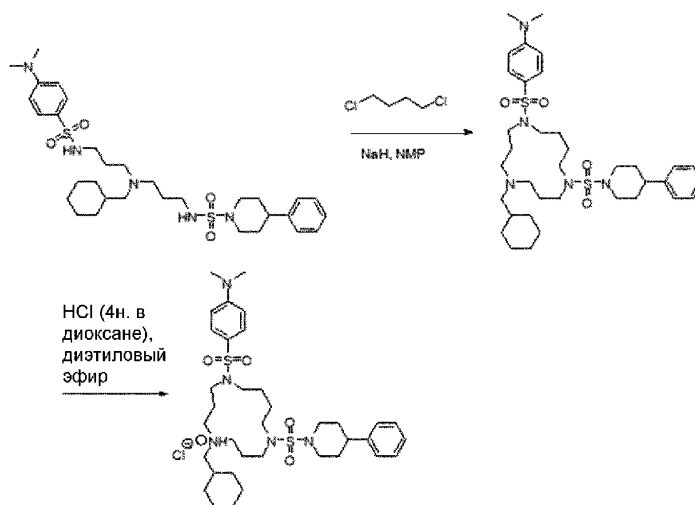
К 1,1-бис-(гидроксиэтил)этану (5,00 г, 49,0 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли ТЭА (2,2 экв., 108 ммоль) и охлаждали смесь до 0-5°C. Добавляли этансульфонилхлорид со скоростью, позволяющей поддерживать внутреннюю температуру ниже 10°C (~1 ч). После перемешивания в течение еще 2 ч при температуре окружающей среды разбавляли смесь 150 мл воды, экстрагировали этилацетатом (2X50 мл), промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,16 (s, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,46 (t, J=7,2 Гц, 6H), 0,83 (s, 4H).

МС (ИЭР) для C₉H₁₈O₆S₂, эксперимент 287 [M+H]⁺.

Следующее соединение синтезировали аналогично: 2-метилпропан-1,3-диил-диэтансульфонат (промежуточное соединение для соединения A44).

Способ 17.



К N-(3-((циклогексилметил)(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)пропил)амино)пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамиду (89 мг, 0,14 ммоль) в NMP (7 мл) по частям добавляли NaH (14 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,35 ммоль) в течение 20 мин. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем при 80°C в течение 20 мин. Затем добавляли дихлорид и грели смесь при 80°C. После выдерживания в течение 8 ч при 80°C охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли солевым раствором и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом (3×), про-

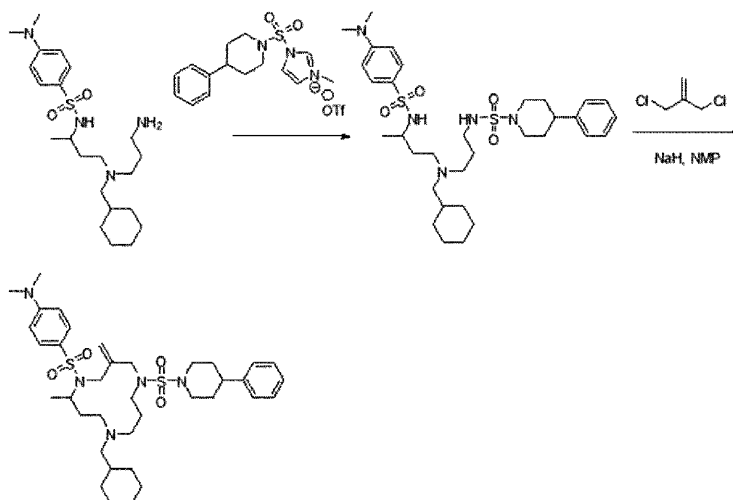
мывали объединенные органические слои соевым раствором (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению продукта. Продукт превращали в соль HCl добавлением диэтилового эфира (5 мл) и HCl (4н. в диоксане, 35 мкл). Концентрировали смесь с получением гидрохлорида 4-{{5-(циклогексилметил)-9-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилина (соединение В5).

МС (ИЭР) для C₃₆H₅₇N₅O₄S₂, эксперимент 688 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|-----------|--|--------------------|
| В8 | 4-{{(11Z)-5-(циклогексилметил)-9-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-11-ен-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилин | 686 |
| В9 | 4-{{(11E)-5-(циклогексилметил)-9-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-11-ен-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилин | 686 |

Способ 18.



N-(4-((3-Аминопропил)(циклогексилметил)амино)бутан-2-ил)-4-(диметиламино)бензолсульфон-амид синтезировали согласно способу 2 с заменой на соответствующий сульфонилхлорид.

4-{{5-(Циклогексилметил)-2-метил-11-метилен-9-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилин синтезировали согласно способу, описанному в способе 15, с заменой на 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ен с получением 4-{{5-(циклогексилметил)-2-метил-11-метилен-9-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилина (соединение В6).

МС (ИЭР) для C₃₇H₅₇N₅O₄S₂, эксперимент 700 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|------------|---|--------------------|--------------------|
| В19 | 4-{{5-(циклогексилметил)-2-метил-11-метилен-9-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилин | 700 | |
| А51 | 4-{{5-[(8-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N,N-диметиланилин | 692 | |

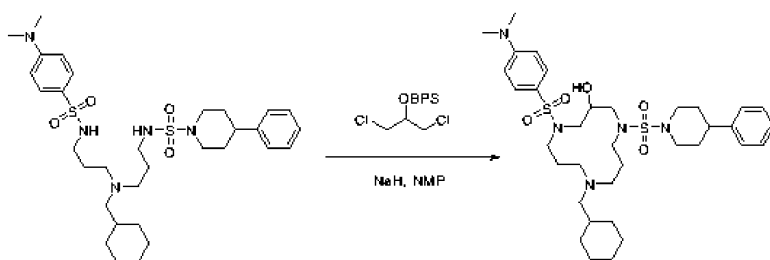
| | | | |
|------------|---|-----|---|
| A52 | 4-({5-[(7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 692 | |
| A53 | 4-({5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 692 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 6H), 1,23 (m, 4H), 0,85 (m, 1H). |
| A54 | 4-({5-[(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 692 | |
| A56 | 4-({5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил)-3-фтор-N, N-диметиланилин | 710 | |
| A57 | 4-[(5-{[4-(2-хлорфенил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 720 | |
| A58 | 4-[(5-{[4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 720 | |
| A59 | 4-{{9-(циклогексилметил)-5-[(6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N- | 676 | |

| | | | |
|------------|--|-----|--|
| | диметиланилин | | |
| A60 | 4-({5-[(6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 736 | |
| A64 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[(4-циклопентилпиперидин-1-ил)сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 678 | |
| A65 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[(4-циклогексилпиперидин-1-ил)сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 692 | |
| A66 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-{[4-(пропан-2-илокси)пиперидин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 668 | |
| A67 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-{[4-(циклопент-1-ен-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]сульфонил}-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 | |
| A68 | 4-[(5-{[4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 688 | |
| A69 | 4-[(5-{[4-(3-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазациклододекан-1- | 718 | |

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| | ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | | |
| A70 | 2-{[9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрил | 683 | |
| A71 | 4-{[9-(циклогексилметил)-5-[(6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 688 | |
| A72 | 4-[(5-{[4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 720 | |
| A73 | 4-[(5-{[4-(2-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 718 | |
| A74 | 4-[(5-{[4-(4-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 718 | |
| A78 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-{[4-(оксан-4-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 694 | |
| A79 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-{[4-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 676 | |
| A80 | 4-[(5-{[4-(1,3-бензоксазол-2- | 727 | |

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| | ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | | |
| A81 | 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метилен-5-{[4-(пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 688 | |
| A82 | 4-({5-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 693 | |
| A88 | (3Z)-9-(циклогексилметил)-1-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-N-метокси-5-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазацклододекан-3-имин | 717 | |
| A83 | 4-[(5-{[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 721 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,61 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,41 (m, 6H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 6H), 1,55 (m, 11H), 1,15 (m, 9H), 0,82 (m, 3H). |
| A84 | 4-[(5-{[4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 721 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,78 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 10H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 6H), 1,25 (m, 5H), 0,82 (m, 1H). |
| A85 | 4-[(5-{[4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 721 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 10H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 6H), 1,27 (m, 5H), 0,85 (m, 1H). |
| A89 | 4-({5-[(5-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метилен-1,5,9-триазацклододекан-1-ил}сульфонил)-N, N-диметиланилин | 678 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (m, 1H). |

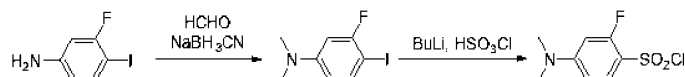
Способ 19.



К N-(3-((циклогексилметил)3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)пропил)амино)пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамиду (33 мг, 0,052 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли гидрид натрия (4,6 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,11 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем при 80°C еще 20 мин. Затем добавляли дихлорид (19 мг, 0,052 ммоль). После выдерживания в течение 2 ч при 80°C охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли солевым раствором и этилацетатом, экстрагировали этилацетатом (3×), промывали объединенные органические слои солевым раствором (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению 9-(циклогексилметил)-1-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-5-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-3-ола (соединение A55).

МС (ИЭР) для $C_{35}H_{55}N_5O_5S_2$, эксперимент 690 $[M+H]^+$.

Способ 20.



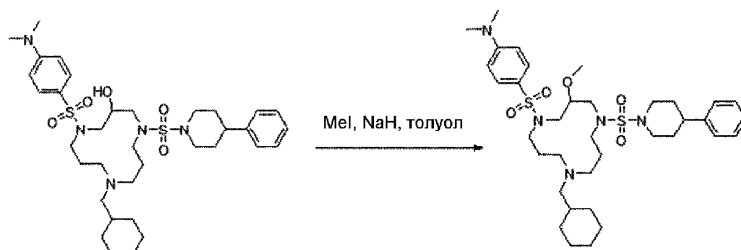
В раствор 3-фтор-4-йоданилина (1,11 г, 4,68 ммоль) в ацетонитриле (15,00 мл) добавляли 37% водный формальдегид (8,0 мл, 99,9 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,88 г, 29,97 ммоль). Затем по каплям добавляли уксусную кислоту (1 мл) в течение 10 мин и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли водный NaOH (1н., 30 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл). Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-фтор-4-йод-N,N-диметиланилина.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,47 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 2,94 (s, 6H).

В раствор 3-фтор-4-йод-N,N-диметиланилина (500 мг, 1,89 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) добавляли n-BuLi (0,8 мл, 1,89 ммоль) при -78°C. Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при указанной температуре. Добавляли сульфурилдихлорид (405 мг, 3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Гасили реакцию водой (10 мл), а затем доводили смесь до pH 8 насыщенным водным $NaHCO_3$. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (10 мл). Отделяли органическую фазу и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4-(диметиламино)-2-фторбензол-1-сульфонилхлорида.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,73 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

Способ 21.



К 9-(циклогексилметил)-1-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-3-олу (30 мг, 0,043 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли NaH (1,6 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,065 ммоль), затем йодметан (14 мкл, 0,22 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч гасили реакцию водой, экстрагировали смесь ДХМ (2×), объединяли органические слои и сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны/этилацетат + 1% ДЭА) приводила к получению 4-{[9-(циклогексилметил)-3-метокси-5-[(4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N,N-диметиланилина (соединение A61).

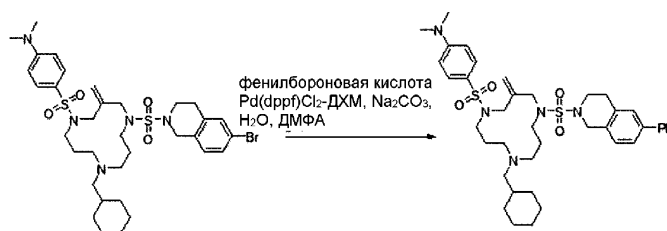
МС (ИЭР) для $C_{36}H_{57}N_5O_5S_2$, эксперимент 704 $[M+H]^+$.

Способ 22.

К 9-(циклогексилметил)-1-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-3-олу (171 мг, 0,248 ммоль) добавляли ДХМ (10 мл), затем пептидинан Десса-Мартина (126 мг, 0,297 ммоль). Оставляли смесь отстаиваться на 2 ч при к.т., а затем концентрировали и очищали непосредственно путем FCC (0-60% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) с получением 9-(циклогексилметил)-1-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-3-она (соединение B20).

МС (ИЭР) для $C_{35}H_{53}N_5O_5S_2$, эксперимент 688 $[M+H]^+$.

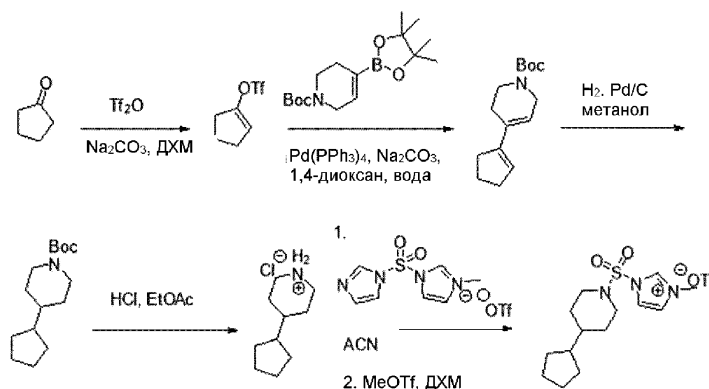
Способ 23.



К 4-((5-((6-бром-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-9-(циклогексилметил)-3-метилден-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилину (70 мг, 0,095 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) добавляли воду (0,1 мл), фенолбороновую кислоту (13 мг, 0,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-ДХМ (7,8 мг, 0,001 ммоль) и карбонат натрия (30 мг, 0,29 ммоль). Нагревали смесь до 80°C в течение 1 ч, затем разбавляли солевым раствором, экстрагировали этилацетатом (2×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная флэш-хроматография (0-50% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) приводила к получению 4-((9-(циклогексилметил)-3-метилден-5-((6-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил)-N,N-диметиланилина (соединение А63).

МС (ИЭР) для C₄₀H₅₃N₅O₄S₂, эксперимент 734 [M+H]⁺.

Способ 24.



В смесь циклопентанона (5,50 г, 65,5 ммоль) и Na₂CO₃ (10,4 г, 98,2 ммоль) в ДХМ (130 мл) добавляли Tf₂O (18,6 г, 72,0 ммоль) при -20°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат с получением циклопентенил-трифторметансульфоната.

Дегазировали раствор циклопентенил-трифторметансульфоната (7,7 г, 35,6 ммоль) в 1,4-диоксане (105 мл) и воде (50 мл), а затем заполняли аргоном. Добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (6,0 г, 19,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,02 г, 0,88 ммоль) и карбонат натрия (10,3 г, 97,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 90°C, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Выливали смесь в воду и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны = от 1:99 до 5:95) приводила к получению трет-бутил-4-циклопентенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,73 (ушир.с, 1H), 5,56 (ушир.с, 1H), 4,00 (ушир.с, 2H), 3,45 (ушир.с, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,33 (ушир.с, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

В раствор трет-бутил-4-циклопентенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (3,3 г, 15,3 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (0,6 г). Гидрировали смесь под давлением 15 psi (103 кПа) в течение 5 ч. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-циклопентилпиперидин-1-карбоксилата.

В раствор трет-бутил-4-циклопентилпиперидин-1-карбоксилата (2,9 г, 11,5 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли EtOAc/HCl (4н., 20 мл). Перемешивали смесь в течение 2 ч и удаляли растворитель. Промывали полученный продукт диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида 4-циклопентилпиперидина.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,25 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 8H), 0,96 (m, 2H).

Смешивали гидрохлорид 4-циклопентилпиперидина (1,4 г, 9,5 ммоль) и трифторметансульфонат 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (3,45 г, 9,5 ммоль) в CH₃CN (20 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = от 1:9 до 1:3) с получением 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-4-циклопентилпиперидина.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,54 (m, 5H), 1,33 (m, 2H), 1,08 (m, 3H).

В раствор 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-4-циклопентилпиперидина (500 мг, 1,8 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MeOTf (0,3 г, 1,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель и промывали полученный продукт диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-((4-циклопентилпиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия.

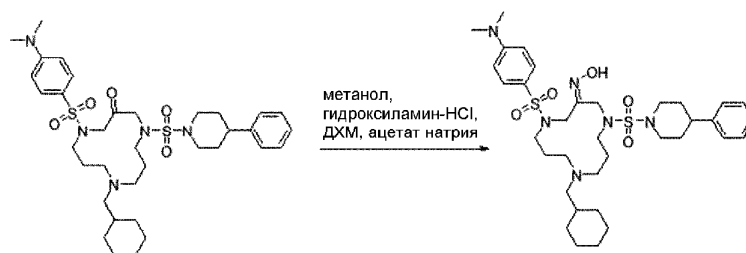
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,54 (m, 6H), 1,23 (m, 4H).

Следующие соединения синтезировали аналогично:

трифторметансульфонат 1-((4-циклогексилпиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A65);

трифторметансульфонат 3-метил-1-((4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения A78).

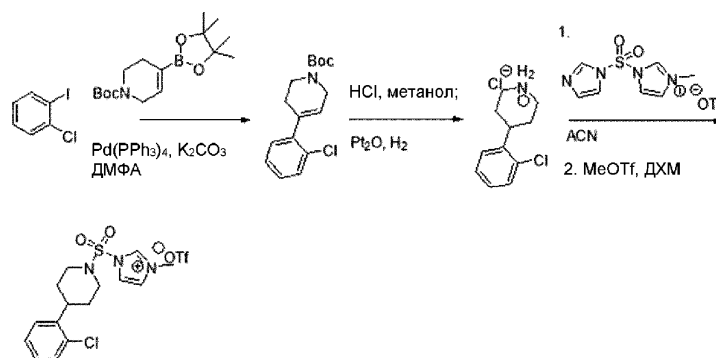
Способ 25.



К 9-(циклогексилметил)-1-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-3-ону (19 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и метаноле (0,05 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (5,8 мг, 0,083 ммоль) и ацетат натрия (6,8 мг, 0,083 ммоль). Перемешивали смесь в течение 6 ч при температуре окружающей среды, затем концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0-60% гексаны (1% ДЭА)/этилацетат) с получением оксима 9-(циклогексилметил)-1-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-5-((4-фенилпиперидин-1-ил)сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-3-она (соединение A75).

МС (ИЭР) для C₃₅H₅₄N₆O₅S₂, эксперимент 703 [M+H]⁺.

Способ 26.



Дегазировали раствор 1-хлор-2-йодбензола (5,0 г, 21,1 ммоль) в ДМФА (150 мл), а затем заполняли аргоном. Добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (7,13 г, 23,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,7 г, 2,1 ммоль) и карбонат калия (8,69 г, 63,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 110°C, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Выливали смесь в воду и экстрагировали этилацетатом. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексаны = от 1:9 до 1:4) приводила к получению трет-бутил-4-(2-хлорфенил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,67 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,46 (ушир.s, 2H), 1,51 (s, 9H).

В раствор трет-бутил-4-(2-хлорфенил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (2,0 г, 6,8 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (3 M, 20 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Полученный раствор гидрохлорида 4-(2-хлорфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидина использовали непосредственно на следующей стадии.

В раствор гидрохлорида 4-(2-хлорфенил)пиперидина в MeOH/HCl добавляли PtO₂ (0,1 г). Гидрировали смесь при температуре окружающей среды под давлением 15 psi (103 кПа) в течение 3 ч. Отфильтровывали катализатор и концентрировали фильтрат с получением продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,19 (ушир.с, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,95 (m, 4H).

Смешивали свободное основание (0,95 г, 4,8 ммоль) и трифторметансульфонат 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (1,76 г, 4,8 ммоль) в CH_3CN (10 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-4-(2-хлорфенил)пиперидина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

В раствор 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-4-(2-хлорфенил)пиперидина (501 мг, 1,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MeOTf (0,27 г, 1,63 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель. Промывали полученный продукт диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-((4-(2-хлорфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения А57).

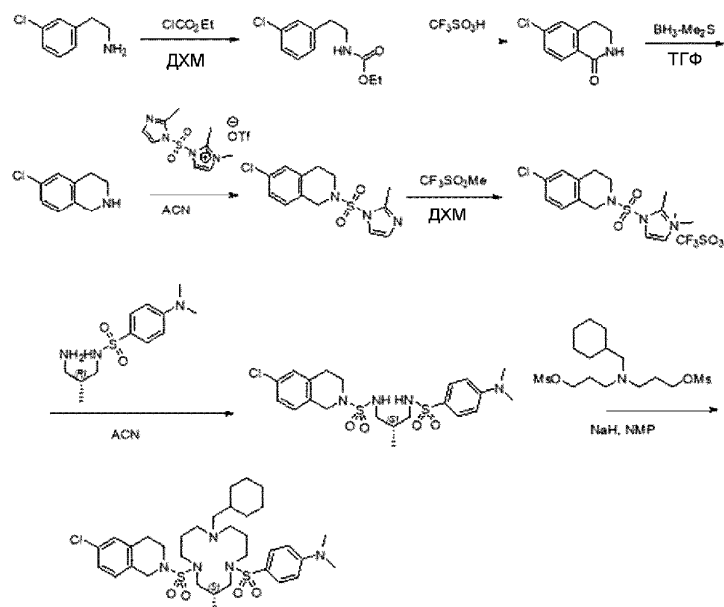
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 9,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Следующие соединения синтезировали аналогично:

трифторметансульфонат 1-((4-(3-хлорфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения А58);

трифторметансульфонат 1-((4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (промежуточное соединение для соединения А72).

Способ 27.



В раствор 2-(3-хлорфенил)этанамин (149 г, 0,95 моль) и ТЭА (144 г, 1,42 моль) в ДХМ (1,5 л) по каплям добавляли этил-карбонхлоридат (107 г, 1,14 моль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч, а затем промывали 1н. водной HCl (1 л) и насыщенным водным NaHCO_3 (600 мл). Сушили слой в ДХМ над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-3-хлорфенэтилкарбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,80 (m, 2H).

Растворяли метил-3-хлорфенэтилкарбамат (193 г, 0,9 моль) в $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,36 кг). Грели смесь при 120°C в течение ночи. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды, а затем выливали в смесь лед-вода (4 л). Собирали полученный продукт путем фильтрования и промывали диэтиловым эфиром с получением 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,21 (ушир.с, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,01 (m, 2H).

В раствор 6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (33 г, 182 ммоль) в ТГФ (330 мл) по каплям добавляли $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (73 мл, 729 ммоль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды, а затем гасили реакцию бн. водной HCl (300 мл). Удаляли ТГФ при пониженном давлении и кипятили оставшийся раствор с обратным холодильником в течение ночи. Концентрировали смесь до некоторого объема, а затем подщелачивали 2н. водным NaOH . Экстрагировали полученную смесь ДХМ. Сушили слой в ДХМ над безводным сульфатом

натрия и концентрировали с получением 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

В раствор 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (18,5 г, 0,11 моль) в CH_3CN (180 мл) добавляли соединение, трифторметансульфонат 2,3-диметил-1-((2-метил-1Н-имидазол-1-ил)сульфонил)-1Н-имидазол-3-ия (43,5 г, 0,11 моль, см.: J. Org. Chem. 2002, 68, 115-119.). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 30°C. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир = 1:1) с получением 6-хлор-2-(2-метил-1Н-имидазол-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

В раствор 6-хлор-2-(2-метил-1Н-имидазол-1-илсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (25,5 г, 82 ммоль) в ДХМ (260 мл) добавляли $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Me}$ (13,45 г, 82 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель и промывали остаток диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)-2,3-диметил-1Н-имидазол-3-ия.

В раствор трифторметансульфоната 1-(6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)-2,3-диметил-1Н-имидазол-3-ия (8,7 г, 18,4 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамид (5,0 г, 18,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 30°C. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир = от 1:3 до 1:1) с получением (S)-6-хлор-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-сульфонамида (соединение В10).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,85 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 0,89 (m, 3H).

Растворяли (S)-6-хлор-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-сульфонамид (300 мг, 0,6 ммоль) в NMP (3 мл) и добавляли NaH (60%, 96 мг, 2,4 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 мин при температуре окружающей среды, а затем грели при 80°C в течение 20 мин. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды. Добавляли раствор ((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфоната (231 мг, 0,6 ммоль) в NMP (1 мл). Грели реакционную смесь при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (15 мл). Промывали экстракт соевым раствором и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир = от 1:8 до 1:3) с получением соединения А87.

МС (ИЭР) для $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$, эксперимент 695 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,23 (m, 6H), 0,95 (m, 5H).

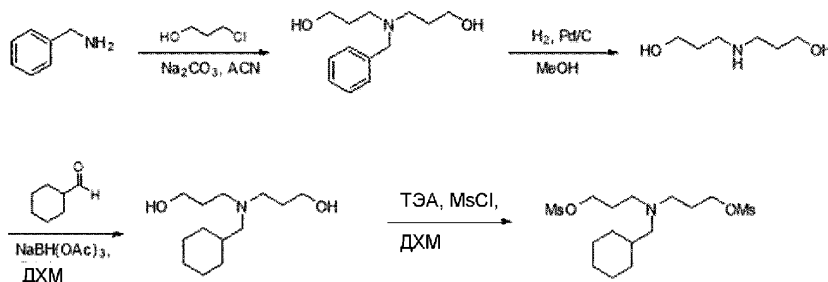
Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[\text{M}+\text{H}]^+$ | ^1H ЯМР |
|-----|--|-------------------------|------------------|
| В11 | N-[(2R)-3-{{(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил}амино}-2-метилпропил]-4-(диметиламино)бензол-1-сульфонамид | 501 | |
| А90 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{(3S)-3-фенилпирролидин-1-ил}сульфонил}-1,5,9-триазациклодекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 | |
| А91 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{(3R)-3-фенилпирролидин-1-ил}сульфонил}-1,5,9-триазациклодекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 | |
| А92 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(4-феноксиперидин-1- | 704 | |

| | | | |
|------------|---|-----|--|
| | ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | | |
| A93 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 691 | |
| A94 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{[4-(2-фторфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 707 | |
| A95 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{[4-(3-фторфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 707 | |
| A96 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 707 | |
| A97 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{[4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 703 | |
| A98 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{[4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил}-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 703 | |
| A99 | 4-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-{{[4-(4-метилфенил)пиперазин-1- | 703 | |

| | | | |
|------|--|-----|---|
| | ил]сульфонил}-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | | |
| A100 | 4-[[[(3S)-5-[4-бензоилпиперазин-1-ил]сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 717 | |
| A101 | 4-[[[(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[3-фенилазетидин-1-ил]сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 660 | |
| A102 | 4-[[[(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(4-фтор-2-метилфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 721 | |
| A76 | 4-[[[(3R)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[4-фенилпиперидин-1-ил]сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 688 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 8H), 1,25 (m, 6H), 0,93 (m, 3H), 0,82 (m, 4H). |
| A77 | 4-[[[(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[4-фенилпиперидин-1-ил]сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 688 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 8H), 1,25 (m, 6H), 0,93 (m, 3H), 0,82 (m, 4H). |

Способ 28.



В раствор бензиламина (37,7 г, 0,350 моль) в CH₃CN (1 л) добавляли 3-хлорпропан-1-ол (100 г, 1,06 моль) и Na₂CO₃ (131 г, 1,24 моль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 50 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/ДХМ = от 1:99 до 3:97) с получением 3,3'-(бензилазандиил)дипропан-1-ола.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 3,70 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

В раствор 3,3'-(бензилазандиил)дипропан-1-ола (55 г) в MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (10 г). Гидрировали смесь при температуре окружающей среды под давлением 15 кг в течение 6 ч. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением 3,3'-азандиилдипропан-1-ола.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,78 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,75 (m, 4H).

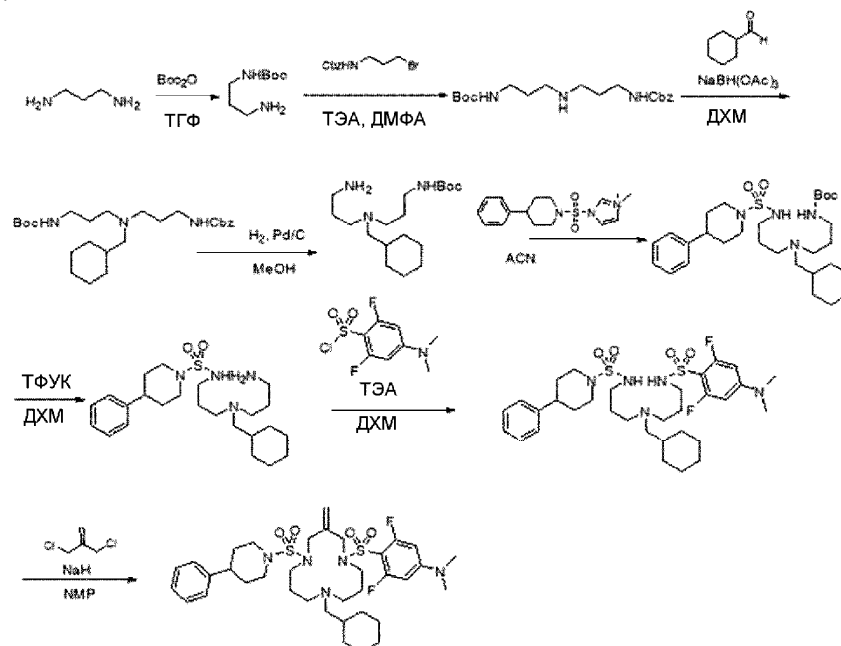
В раствор 3,3'-азандиилдипропан-1-ола (15 г, 113 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли циклогексанкарбальдегид (18,8 г, 141 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (72,5 г, 0,34 моль). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч и добавляли HOAc (20,4 г, 0,34 моль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей

среды в течение ночи. Гасили реакцию водой (150 мл), а затем доводили pH смеси до 12 с использованием NaOH. Отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/ДХМ = от 3:97 до 1:9) с получением 3,3'-((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-1-ола).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,75 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,75 (m, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), 0,89 (m, 1H).

В раствор соединения, 3,3'-((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-1-ола) (1,2 г, 5,2 ммоль) и ТЭА (1,0 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли MsCl (1,18 г, 10,4 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч, а затем гасили реакцию водой (15 мл). Отделяли слой в ДХМ, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения, ((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфоната. Димезилат использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Способ 29.



В раствор пропан-1,3-диамина (100 г, 1,35 моль) в ТГФ (800 мл) добавляли раствор Boc_2O (73,6 г, 0,34 моль) в ТГФ (200 мл) при 0–10°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч и добавляли воду (1 л). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (500 мл \times 2). Объединяли органические слои и концентрировали до объема 400 мл. Добавляли гексан (300 мл) и в полученный раствор добавляли 15% водную шавелевую кислоту (1 л). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч. Декантировали органический слой и доводили pH водного слоя до 10 Zn. водным NaOH. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (600 мл \times 2). Сушили объединенные экстракты над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-3-аминопропилкарбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,03 (ушир.s, 1H), 3,23 (ушир.s, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

В перемешиваемую смесь бензил-3-бромпропилкарбамата (4,2 г, 15,5 ммоль) по каплям добавляли триэтиламин (4,70 г, 46,5 ммоль) с получением трет-бутил-3-аминопропилкарбамата (2,7 г, 15,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) при температуре окружающей среды. Грели реакционную смесь при 70°C в течение 1 ч. Удаляли основную часть ДМФА в вакууме и разбавляли оставшуюся смесь водой (120 мл) и промывали диэтиловым эфиром (150 мл \times 4) для удаления большей части диалкилированного побочного продукта. Доводили pH водного слоя до 11 In. водным NaOH и экстрагировали диэтиловым эфиром (200 мл). Промывали экстракт водой (3 \times 150 мл) для удаления непрореагировавшего трет-бутил-3-аминопропилкарбамата, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил-(3-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропил)амино)пропил)карбамата.

^1H ЯМР(400 МГц, CDCl_3): δ 7,36 (m, 5H), 5,60 (ушир.s, 1H), 5,11 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,70 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

В раствор трет-бутил-(3-((3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропил)амино)пропил)-карбамата (100 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли циклогексанкарбальдегид (31 мг, 0,27 ммоль) и HOAc (30 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч и добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235 г, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч. Анализ ТСХ указывал на 50% конверсию, и добавляли еще одну порцию циклогексанкарбальдегида (15 мг, 0,13 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Добавляли воду (10 мл) для гашения

реакции и доводили pH смеси до 2, добавляя HOAc. Перемешивали смесь еще 0,5 ч, а затем доводили до pH=12 водным NaOH (1н.). Отделяли органический слой и концентрировали с получением трет-бутил-(3-((3-((бензилокси)карбонил)амино)пропил)(циклогексилметил)-амино)пропил)карбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27 (m, 5H), 6,12 (ушир.s, 1H), 5,55 (ушир.s, 1H), 5,01 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 1,65 (m, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,12 (m, 6H).

В раствор трет-бутил-(3-((3-((бензилокси)карбонил)амино)пропил)-(циклогексилметил)амино)-пропил)карбамата (0,50 г, 1,1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (0,1 г). Гидрировали смесь под давлением 15 psi (103 кПа) в течение 3 ч. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением трет-бутил-(3-((3-аминопропил)-(циклогексилметил)амино)пропил)карбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,78 (ушир.s, 1H), 3,19 (ушир.s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (ушир.s, 2H), 1,67 (m, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,12 (m, 4H), 0,89 (m, 2H).

В раствор трет-бутил-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-карбамата (1,2 г, 3,7 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли 3-метил-1-(4-фенилпиперидин-1-илсульфонил)-1H-имидазол-3-ий (1,47 г, 3,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-3-((циклогексилметил)(3-(4-фенилпиперидин-1-сульфонамидо)пропил)амино)-пропилкарбамата.

В раствор трет-бутил-3-((циклогексилметил)(3-(4-фенилпиперидин-1-сульфонамидо)пропил)-амино)пропилкарбамата (0,85 г, 1,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУК (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Удаляли растворитель и растворяли остаток в ДХМ (50 мл). Подщелачивали раствор 1н. водным NaOH. Сушили слой в ДХМ над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамида.

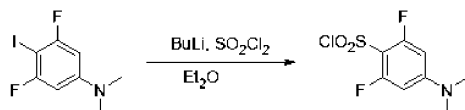
В раствор N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамида (90 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (40 мг, 0,4 ммоль). Охлаждали смесь до 0°C и добавляли раствор 4-(диметиламино)-2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорида (60 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Разбавляли смесь ДХМ (30 мл), а затем промывали водой (20 мл). Сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)пропил)амино)пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамида.

В раствор N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)пропил)амино)-пропил)-4-фенилпиперидин-1-сульфонамида (80 мг, 0,123 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли NaN (12 мг, 0,29 ммоль). Грели смесь при 80°C в течение 0,5 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и добавляли раствор 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (15 мг, 0,12 ммоль) в NMP (0,1 мл). Грели реакционную смесь при 80°C в течение 2 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и добавляли воду (20 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (15 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан = от 10:30 до 20:10) с получением соединения A86.

МС (ИЭР) для $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, эксперимент 733 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,31 (m, 5H), 6,18 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,05 (m, 5H), 1,75 (m, 9H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 2H).

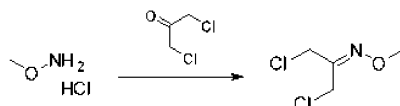
Способ 30.



В раствор 3,5-дифтор-4-йод-N,N-диметиланилина (500 мг, 1,77 ммоль) в диэтиловом эфире (5 мл) по каплям добавляли n-BuLi (0,71 мл, 1,77 ммоль) при -78°C . Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при -78°C . Добавляли сульфурилдихлорид (358 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь еще 0,5 ч. Гасили реакцию водой (10 мл), а затем экстрагировали смесь этилацетатом (15 мл). Сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно перекристаллизовывали из смеси гексан/EtOAc (10:1) с получением 4-(диметиламино)-2,6-дифторбензол-1-сульфонилхлорида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,21 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,09 (s, 6H).

Способ 31.

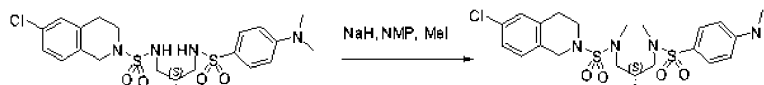


В суспензию 1,3-дихлорпропан-2-она (5,0 г, 39,5 ммоль) в H_2O (50 мл) добавляли гидрохлорид

О-метилгидроксиламина (3,5 г, 41,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Отделяли органический слой, разбавляли диэтиловым эфиром и концентрировали в вакууме ($<30^{\circ}\text{C}$) с получением О-метилоксиа 1,3-дихлорпропан-2-она.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

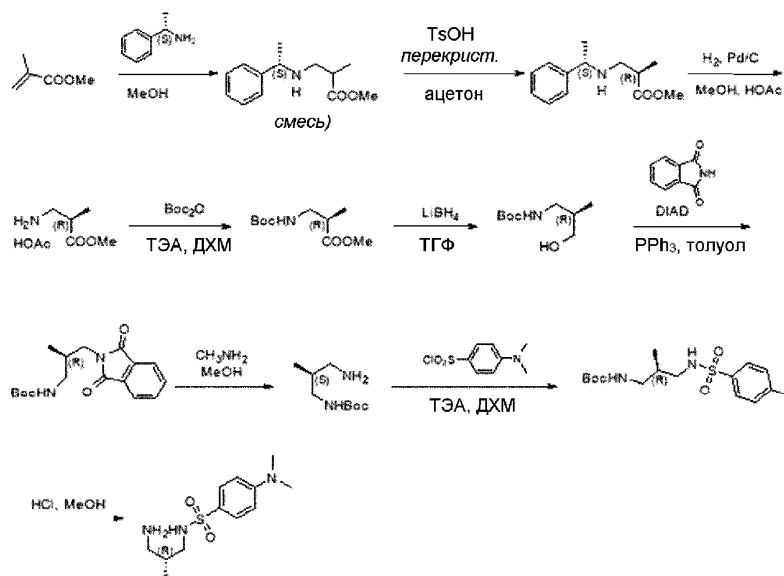
Способ 32.



К (S)-6-хлор-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамиду (100,0 мг, 0,200 ммоль) в сухом NMP (3 мл) при 0°C добавляли NaH (24,0 мг, 0,600 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 мин, за это время мутная смесь становилась практически прозрачной. Добавляли йодметан (27 мкл, 0,440 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться при температуре окружающей среды на 1 ч, полнота прохождения взаимодействия не превышала $\sim 50\%$, поэтому снова добавляли такие же количества NaH и метилиодида, и еще через 1 ч при температуре окружающей среды взаимодействие завершалось. Добавляли солевой раствор (10 мл) и ЭА (10 мл). Экстрагировали водный слой ЭА (1 \times 5 мл) и объединяли органические слои, промывали соевым раствором (3 \times 10 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. FCC (гексаны/ЭА 0-70%) приводила к получению соединения В12.

МС (ИЭР) для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$, эксперимент 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ 33.



В раствор метилметакрилата (300 г, 3,0 моль) в MeOH (1,5 л) добавляли (S)-1-фенилэтанамин (363 г, 3 моль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 5 дней. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир = от 1:9 до 1:1) с получением метил-2-метил-3-((S)-1-фенилэтиламино)пропаноата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,25 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,09 (m, 3H).

В раствор метил-2-метил-3-((S)-1-фенилэтиламино)пропаноата (440 г, 1,99 моль) в ацетоне (6 л) добавляли $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (378 г, 1,99 моль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Собирали осажденное твердое вещество путем фильтрования и сушили с получением соли (300 г), которую суспендировали в ацетоне (2 л) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и собирали полученный осадок путем фильтрования с получением соли, которую суспендировали в ДХМ (2 л) и насыщенном водном K_2CO_3 (1,5 л). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч, твердое вещество растворялось. Отделяли слой в ДХМ, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (R)-метил-2-метил-3-((S)-1-фенилэтиламино)пропаноата.

В раствор (R)-метил-2-метил-3-((S)-1-фенилэтиламино)пропаноата (140 г, 0,630 моль) в MeOH (1,4 л) добавляли HOAc (30 мл) и Pd/C (15 г). Гидрировали смесь под давлением 20 кг при 60°C в течение 6 ч. Удаляли катализатор путем фильтрования и концентрировали фильтрат с получением (R)-метил-3-амино-2-метилпропаноата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,09 (ушир., 3H), 3,72 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,23 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

В раствор (R)-метил-3-амино-2-метилпропаноата (112 г, 0,63 моль) в дихлорметане (1 л) добавляли

ТЭА (160 г, 1,58 моль) и Vos_2O (152 г, 0,69 моль) при 0-5°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Промывали смесь водой (1 л), 2н. водной HCl (1 л) и насыщенным водным NaHCO_3 (1 л) соответственно. Сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением (R)-метил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,94 (ушир.s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,18 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

В раствор (R)-метил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата (6 г, 51,3 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли LiBH_4 (1,12 г, 102 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Гасили реакцию водой (30 мл), затем добавляли 1н. водную HCl , доводя до pH 2-3. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом и промывали экстракт насыщенным водным NaHCO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (R)-трет-бутил-3-гидрокси-2-метилпропилкарбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3,57 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,88 (d, $J=7,2$ Гц, 3H).

В раствор (R)-трет-бутил-3-гидрокси-2-метилпропилкарбамата (2,5 г, 13,2 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли PPh_3 (4,15 г, 15,8 ммоль) и изоиндолин-1,3-дион (2,72 г, 18,5 ммоль). Охлаждали смесь до 0-5°C и по каплям добавляли DIAD (3,2 г, 15,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Отфильтровывали осажденное твердое вещество и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир = от 1:9 до 1:1) с получением (R)-трет-бутил-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпропилкарбамата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,85 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 5,23 (ушир.s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,03 (ушир.s, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,96 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

В раствор (R)-трет-бутил-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-метилпропилкарбамата (40 г, 8,83 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли раствор метиламина (7,8 г, 30% в MeOH). Грели реакционную смесь при 60°C в течение 6 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Суспендировали остаток в диэтиловом эфире (300 мл), а затем перемешивали в течение 0,5 ч. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (S)-трет-бутил-3-амино-2-метилпропилкарбамата.

В раствор (S)-трет-бутил-3-амино-2-метилпропилкарбамата (12,5 г, 66,5 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли ТЭА (10,3 г, 101,7 ммоль). Охлаждали смесь до 0-5°C и добавляли 4-(диметиламино)бензол-1-сульфонилхлорид (16 г, 72 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Промывали смесь водой и концентрировали органическую фазу при пониженном давлении. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир = от 1:9 до 3:7) с получением (R)-трет-бутил-3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)-2-метилпропилкарбамата.

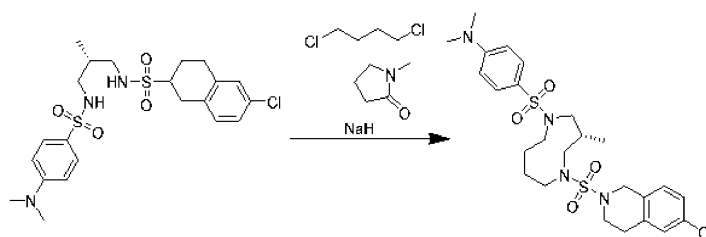
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,71 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,45 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,87 (m, $J=6,8$ Гц, 3H).

В раствор (R)-трет-бутил-3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)-2-метилпропилкарбамата (21 г, 59,3 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли 4н. HCl/MeOH (150 мл). Перемешивали смесь в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Суспендировали полученное твердое вещество в ДХМ (200 мл) и добавляли насыщенный водный K_2CO_3 (150 мл). Перемешивали смесь в течение 5 мин и отделяли органический слой, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения, (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 0,87 (m, $J=7,2$ Гц, 3H).

Схожим способом синтезировали (S)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамид (промежуточное соединение для соединения А76).

Способ 34.

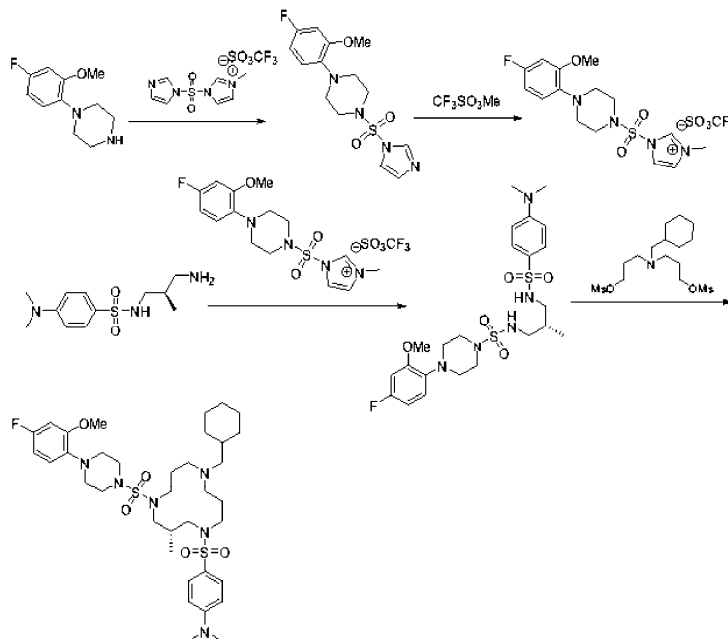


К 6-хлор-N-((R)-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-сульфонамиду (100 мг, 200 мкмоль) в сухом NMP (4 мл) при 0°C добавляли NaH (24 мг, 600 мкмоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 20 мин, за это время

мутная смесь становилась практически прозрачной. Добавляли дихлорид (21,3 мкл, 200 мкмоль) и нагревали смесь до 80°C. Через 40 мин гасили реакцию соевым раствором и экстрагировали водный слой этилацетатом (2×), промывали объединенные органические слои соевым раствором (3×), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография (0-50% гексаны+1% диэтиламина)/этилацетат) приводила к получению продукта (соединение B21).

МС (ИЭР) для $C_{25}H_{35}ClN_4O_4S_2$, эксперимент 555 $[M+H]^+$.

Способ 35.



В раствор 1-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазина (1,4 г, 6,8 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли трифторметансульфонат 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (2,7 г, 6,8 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением 1-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)-пиперазина.

В раствор 1-((1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)-пиперазина (0,92 г, 2,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли CF_3SO_3Me (0,45 г, 2,7 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 5 ч, затем концентрировали и промывали полученный продукт диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-((4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия.

В раствор (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида (0,6 г, 2,2 ммоль) в CH_3CN (6 мл) добавляли трифторметансульфонат 1-((4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)сульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (1,1 г, 2,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (S)-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида.

В раствор (S)-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида (771 мг, 1,42 ммоль) в NMP (7 мл) добавляли NaH (140 мг, 3,48 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C. Охлаждали смесь до 70°C и добавляли ((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (820 мг, 2,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C, затем охлаждали и выливали в воду. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Концентрировали экстракт и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с получением соединения A137.

МС (ИЭР) для $C_{36}H_{57}FN_6O_5S_2$, эксперимент 737 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,62 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,87 (m 4H), 2,46 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

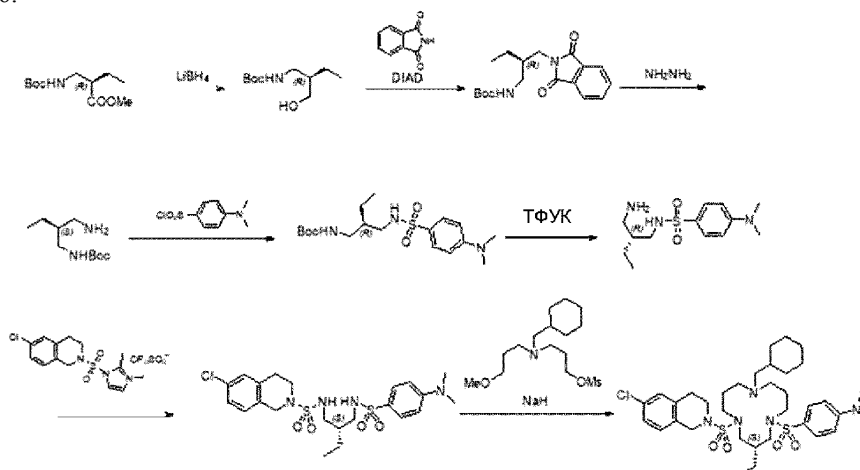
Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| A153 | трет-бутил-4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}пиперазин-1-карбоксилат | 714 |
| A118 | 2-(4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}пиперазин-1-ил)бензонитрил | 715 |
| A154 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 720 |
| A155 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-(пиперазин-1-сульфонил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 613 |
| A119 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-1-ил}сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 717 |
| A136 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{6-этил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил}сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 688 |
| A161 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{6-(4-фтор-2-метилфенил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил}сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 733 |
| A162 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{(2S)-4-(4-фтор-2-метилфенил)-2-метилпиперазин-1-ил}сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 735 |
| A163 | 4-{{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{{(2R)-4-(4-фтор-2- | 735 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| | метилфенил)-2-метилпиперазин-1-ил]сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | |
| A166 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(5-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 |
| A138 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[(5-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 690 |
| A151 | 2-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-карбонитрил | 685 |
| A170 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 |
| A172 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 674 |
| A173 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(4-[2-(трифторметокси)фенил]пиперазин-1-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 773 |
| A174 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 755 |
| A175 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(3-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 737 |
| A176 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(5-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 737 |
| A177 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[3R)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 751 |
| A178 | 4-{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)азетидин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 708 |
| A181 | 4-{(3S)-5-[(5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 694 |
| A187 | (3S)-N-бензил-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-сульфонамид | 634 |
| A198 | 4-{(3S)-5-[[4-(2-хлорфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 723 |

| | | |
|------|--|-----|
| A199 | 4-[(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 719 |
| A201 | 4-[(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 719 |
| A202 | 4-[(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[[4-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 737 |
| A206 | 4-[(3S)-5-[[4-(2-хлор-4-фторфенил)пиперазин-1-ил]сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 741 |
| A147 | 4-[(4S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-4-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 694 |
| A148 | 4-[(4R)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-4-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 694 |
| A150 | 4-[(2S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-2-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 694 |
| A149 | 4-[(2R)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-2-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 694 |
| A190 | 4-[(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(1S)-1-циклогексилэтил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 708 |
| A191 | 4-[(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(1R)-1-циклогексилэтил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 708 |
| A207 | 4-[(3S)-9-[(1S)-1-циклогексилэтил]-5-[[3(R)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил]сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]-N, N-диметиланилин | 765 |
| A205 | N, N-диметил-4-[[[(3S)-3-метил-9-[(1S)-1-фенилэтил]-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-1,5,9-триазабис(циклодекан-1-ил)сульфонил]анилин | 668 |

Способ 36.



В раствор (R)-метил-2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)бутаноата (4,8 г, 20,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiBH_4 (0,7 г, 33 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Гасили реакцию водой (30 мл), затем по каплям добавляли 1н. водную HCl , доводя pH до 2-3. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом и промывали экстракт насыщенным водным NaHCO_3 , сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)бутилкарбамата.

В раствор (R)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)бутилкарбамата (3,4 г, 16,7 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли PPh_3 (6,2 г, 17,4 ммоль) и изоиндолин-1,3-дион (3,7 г, 25 ммоль). Охлаждали смесь до $0-5^\circ\text{C}$ и по каплям добавляли DIAD (4,3 г, 22 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Отфильтровывали полученный осадок и концентрировали фильтрат. Очи-

шали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 9:1 до 1:1) с получением 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперазина.

В раствор 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперазина (3,8 г, 11,4 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли гидрат гидразина (1,1 г, 80%). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 6 ч. Отфильтровывали полученный продукт и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растворяли остаток в 1н. водном NaOH (20 мл), затем экстрагировали ДХМ (50 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-трет-бутил-2-(аминометил)бутилкарбамата.

В раствор (S)-трет-бутил-2-(аминометил)бутилкарбамата (1,87 г, 9,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТЭА (1,01 г, 10,1 ммоль). Охлаждали смесь до 0~5°C и добавляли 4-(диметиламино)бензол-1-сульфонилхлорид (2,0 г, 9,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Промывали смесь водой, затем концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 9:1 до 7:3) с получением (R)-трет-бутил-2-((4-(диметиламино)-фенилсульфонамидо)метил)бутилкарбамата.

В раствор (R)-трет-бутил-2-((4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)метил)-бутилкарбамата (2,9 г, 7,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4н. HCl/MeOH (15 мл). Перемешивали смесь в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Суспендировали полученный продукт в ДХМ (100 мл) и добавляли насыщенный водный K₂CO₃ (450 мл). Перемешивали смесь в течение 5 мин. Отделяли слой в ДХМ, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (R)-N-(2-(аминометил)бутил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида.

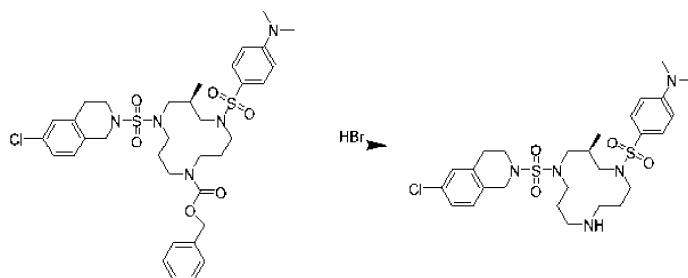
В раствор (R)-N-(2-(аминометил)бутил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида (0,9 г, 3,2 ммоль) в CH₃CN (9 мл) добавляли трифторметансульфонат 1-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (0,59 г, 3,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 8:1 до 2:1) с получением (S)-6-хлор-N-(2-((4-(диметиламино)-фенилсульфонамидо)метил)бутил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида.

В раствор (S)-6-хлор-N-(2-((4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)метил)бутил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида (0,8 г, 1,5 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли NaH (159 мг, 3,9 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C. Охлаждали смесь до 70°C и добавляли циклопропан-1,1-диил-бис-(метил)диметансульфонат (510 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 15:1) с получением соединения A182.

ЖХ-МС: m/z 708,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,19 (m, 6H), 3,04 (s, 6H), 2,87 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,89 (m, 10H), 1,32 (m, 8H), 0,88 (m, 3H).

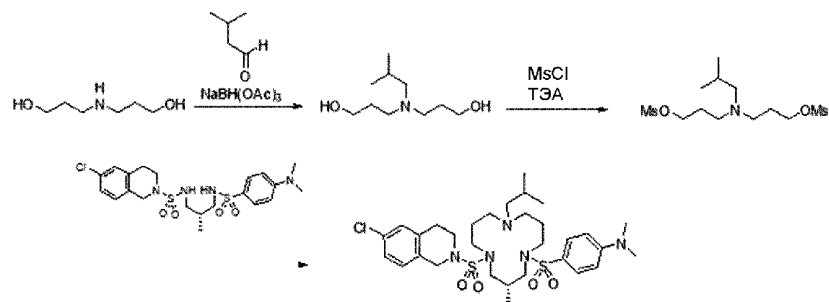
Способ 37.



К бензил-(S)-5-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-9-((4-(диметиламино)фенил)сульфонил)-7-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-карбоксилату (25 мг) добавляли HBr (33% в уксусной кислоте, 0,5 мл). После выдерживания в течение 30 мин при температуре окружающей среды разбавляли смесь диэтиловым эфиром и водой (1:1 смесь, 10 мл) и удаляли органический слой. Промывали водный слой диэтиловым эфиром (1X5 мл), подщелачивали NaOH (4н.) до pH ~12, затем экстрагировали ДХМ (3X2 мл). Сушили органические слои сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Добавление гексанов (~2 мл) и последующее концентрирование использовали для ускорения осаждения продукта. Сушка в вакууме приводила к получению соединения A183.

МС (ИЭР) для C₂₇H₄₀ClN₅O₄S₂, эксперимент 598 [M+H]⁺.

Способ 38.



В раствор 3,3'-азандиилдипропан-1-ола (1,0 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли изобутиральдегид (1,22 г, 11,3 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Добавляли уксусную кислоту (1,8 г, 30,1 ммоль) и перемешивали смесь еще 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,40 г, 30,1 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи при температуре окружающей среды. Доводили pH смеси до 1-2 3н. водной HCl, а затем перемешивали в течение 1 ч. В смесь добавляли 20% водный NaOH (доводя pH до 10-11), затем экстрагировали ДХМ (50 мл). Промывали экстракт солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3,3'-(изобутилазандиил)-бис-(пропан-1-ола).

В раствор 3,3'-(изобутилазандиил)-бис-(пропан-1-ола) (780 мг, 4,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NEt₃ (820 мг, 8,2 ммоль). Затем медленно добавляли MsCl (935 мг, 8,2 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Разбавляли смесь ДХМ (20 мл), а затем промывали водой (25 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3,3'-(изобутилазандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфоната.

В раствор (S)-6-хлор-N-(3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида (0,515 г, 1,03 ммоль) в сухом N-метилпирролидоне добавляли NaN (0,25 г, 2,26 ммоль) при температуре окружающей среды. Грели смесь при 80°C при перемешивании в течение 30 мин, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли 3,3'-(изобутилазандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (0,5 г, 1,5 ммоль) и грели реакционную смесь при 80°C в течение 2 ч. Гасили реакцию водой, затем экстрагировали смесь этилацетатом. Сушили экстракт над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением соединения A152.

МС (ИЭР) для C₃₁H₄₈ClN₅O₄S₂, эксперимент 654,4 [M+H]⁺.

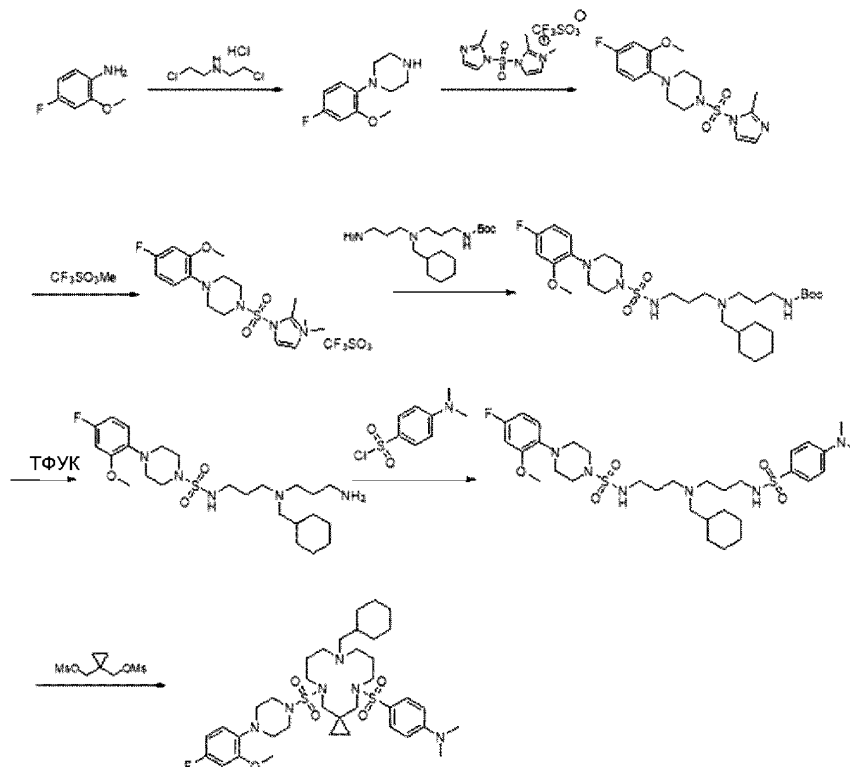
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,59 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,31 (m, 3H), 3,04 (s, 6H), 2,90 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,87 (m, 9H).

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|------|--|--------------------|
| A123 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-(3-метилбутил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 668 |
| A156 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-[(3-метилфенил)метил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 702 |
| A131 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-[(4-метилфенил)метил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 702 |
| A157 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклопентилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 680 |
| A106 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-(2-метилбутил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 668 |
| A108 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклобутилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 666 |
| A134 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(2-циклогексилэтил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 708 |
| A122 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(2-циклопропилэтил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 666 |
| A120 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(2-циклопентилэтил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 694 |
| A165 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-(3,3,3-трифторпропил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 694 |
| A141 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-(пропан-2-ил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 640 |
| A176 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2- | 678 |

| | | |
|------|---|-----|
| | ил)сульфонил]-9-[(циклопент-1-ен-1-ил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | |
| A135 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(циклогекс-1-ен-1-ил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 692 |
| A167 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтил)-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 680 |
| A169 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 702 |
| A133 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-[(2-метилфенил)метил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 702 |
| A140 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(2-метоксиэтил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 656 |
| A125 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 679 |
| A124 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-9-[(1,2-оксазол-3-ил)метил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 679 |
| A183 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 598 |
| A185 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(4,4-дифторциклогексил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 730 |
| A107 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(2,2-диметилпропил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 668 |
| A204 | 4-{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-[(4-фторциклогексил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил)сульфонил}-N, N-диметиланилин | 712 |

Способ 39.



В смесь 4-фтор-2-метоксианилина (25,0 г, 177 ммоль), K_2CO_3 (36,7 г, 266 ммоль) и NaI (10,6 г, 0,07 ммоль) в *i*-PrOH (250 мл) добавляли гидрохлорид бис-(2-хлорэтил)амин (47 г, 177 ммоль). Кипяти-

ли реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с получением 1-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазина.

МС: m/z 212,36 $[M+H]^+$.

В раствор 1-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазина (4,0 г, 19 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли 2,3-диметил-1-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)-1H-имидазол-3-ий (7,5 г, 19 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперазина.

МС: m/z 355,36 $[M+H]^+$.

В раствор 1-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперазина (6,0 г, 17 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли CF_3SO_3Me (2,78 г, 17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель и промывали остаток диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-илсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия.

В раствор трифторметансульфоната 1-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-илсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (740 мг, 2,3 ммоль) в CH_3CN (8 мл) добавляли трет-бутил-3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропилкарбамат (1,17 г, 2,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 8:1 до 2:1) с получением трет-бутил-3-((циклогексилметил)(3-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамидо)пропил)амино)пропилкарбамата.

В раствор трет-бутил-3-((циклогексилметил)(3-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамидо)пропил)амино)пропилкарбамата (600 мг, 1 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУК (30 мл). Перемешивали смесь в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель и растворяли остаток в этилацетате, затем промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида.

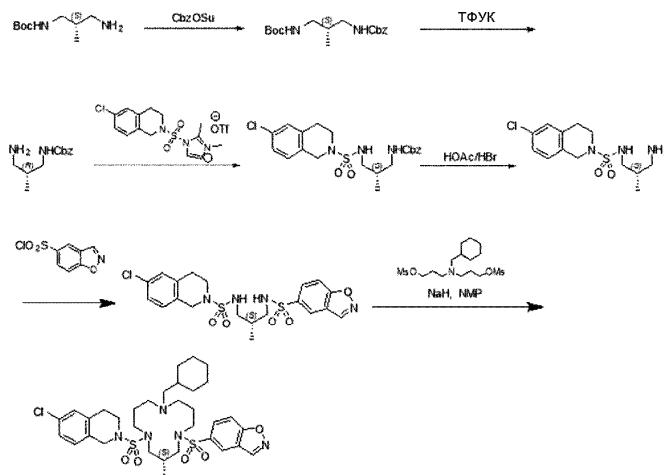
В раствор N-(3-((3-аминопропил)(циклогексилметил)амино)пропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида (416 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Et_3N (170 мг, 1,66 ммоль) и 4-(диметиламино)бензолсульфонилхлорид (365 мг, 1,66 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь и очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 8:1 до 2:1) с получением N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)пропил)амино)пропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида.

В раствор N-(3-((циклогексилметил)(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)пропил)амино)пропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида (320 мг, 0,45 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли NaH (53 мг, 1,32 ммоль, 60% дисперсия). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при $80^\circ C$, затем охлаждали до $70^\circ C$ и добавляли циклопропан-1,1-диил-бис-(метилен)диметансульфонат (170 мг, 0,66 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при $70^\circ C$. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 15:1) с получением соединения A193.

МС (ИЭР) для $C_{37}H_{57}FN_6O_5S_2$, эксперимент 745,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,57 (t, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,63 (ушир. s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,04 (m, 8H), 2,87 (m, 12H), 2,36 (m, 2H), 1,56 (m, 15H), 0,43 (m, 4H).

Способ 40.



В раствор (S)-трет-бутил-3-амино-2-метилпропилкарбамата (4,0 г, 21,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл) добавляли CbzOSu (5,83 г, 23,5 ммоль). Добавляли водный NaOH (4н.), доводя pH до 11. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Разбавляли смесь водой (15 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Промывали органическую фазу 1н. водной HCl, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением бензил-трет-бутил-(2-метилпропан-1,3-диил)(S)-дикарбамата.

В раствор бензил-трет-бутил-(2-метилпропан-1,3-диил)-(S)-дикарбамата (4,5 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФУК (20 мл). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Концентрировали смесь и растворяли остаток в ДХМ (50 мл). Промывали полученный раствор насыщенным водным K₂CO₃ и сушили слой в ДХМ над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (R)-бензил-3-амино-2-метилпропилкарбамата.

В раствор (R)-бензил-3-амино-2-метилпропилкарбамата (2,7 г, 12,2 ммоль) в CH₃CN (25 мл) добавляли 1-(6-хлор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-илсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ий (5,7 г, 12,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (S)-бензил-3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолино-2-сульфонамидо)-2-метилпропилкарбамата.

Растворяли (S)-бензил-3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-сульфонамидо)-2-метилпропилкарбамат (2,7 г, 6,0 ммоль) в НВг (48%)/НОAc (20 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Разбавляли смесь водой (100 мл), а затем промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Подщелачивали водный слой NaOH до pH 10. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (100 мл). Сушили слой в ДХМ над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-N-(3-амино-2-метилпропил)-6-хлор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-сульфонамида.

В раствор (S)-N-(3-амино-2-метилпропил)-6-хлор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-сульфонамида (0,6 г, 1,9 ммоль) и ТЭА (270 мг, 2,7 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли бензо[d]изоксазол-5-сульфонилхлорид (420 мг, 1,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Промывали смесь водой, а затем концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (S)-N-(3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-сульфонамидо)-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-5-сульфонамида.

В раствор (S)-N-(3-(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-сульфонамидо)-2-метилпропил)бензо[d]изоксазол-5-сульфонамида (0,61 г, 1,22 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли NaNH (122 мг, 3,05 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C. Охлаждали смесь до 70°C и добавляли 3,3'-(циклогексилметилазандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (0,74 г, 1,83 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C. Охлаждали смесь и выливали в воду. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Концентрировали органическую фазу и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 12:1) с получением соединения A180.

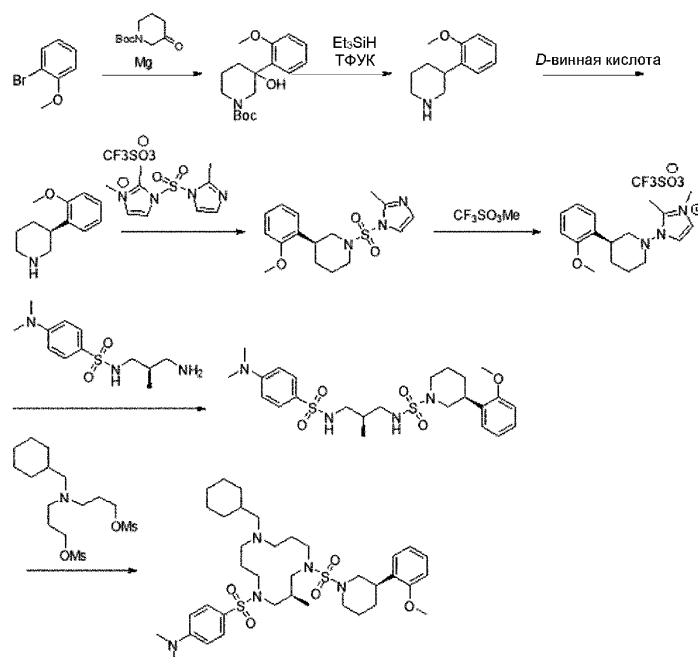
ЖХ-МС (ИЭР): m/z 692,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,66 (m, 5H), 3,21 (m, 5H), 2,91 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,57 (m, 6H), 1,13 (m, 6H), 0,89 (m, 3H).

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| A168 | 3-{{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметиланилин | 694 |
| A171 | 6-хлор-2-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-фенилметансульфонил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин | 665 |
| A179 | 4-{{{(3S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-N, N-диметилбензамид | 722 |
| A184 | (3S)-N-бензил-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-N,3-диметил-1,5,9-триазациклододекан-1-сульфонамид | 648 |
| A188 | 6-хлор-2-{{{(3S)-9-(циклогексилметил)-3-метил-5-[(1-метил-1H-индол-5-ил)сульфонил]-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил}-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин | 704 |
| A189 | (3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]- | 662 |
| | N-[(4-этилфенил)метил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-сульфонамид | |
| A192 | N-{4-[[{(3S)-9-(циклогексилметил)-5-[4-(диметиламино)бензолсульфонил]-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил}сульфонил]амино]метил}фенил}-N-метилацетамид | 705 |

Способ 41.



В суспензию Mg (4,4 г, 181 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1-бром-2-метоксибензол (40 г, 214 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 0,5 ч. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли раствор трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (35,5 г, 181 ммоль) в ТГФ. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением трет-бутил-3-гидрокси-3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,63 (m, 9H).

Охлаждали раствор трет-бутил-3-гидрокси-3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (23,0 г, 75 ммоль) и триэтилсилана (44 мл) в ДХМ (230 мл) до -30°C и добавляли ТФУК (27 мл). Перемешивали реакционную смесь при -30°C в течение 2,5 ч, а затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали еще 3,5 ч. Выливали смесь в ледяную воду и доводили pH раствора до 9 насыщенным водным гидроксидом натрия. Трижды экстрагировали полученную смесь ДХМ. Сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением 3-(2-метоксифенил)пиперидина.

Кипятили раствор 3-(2-метоксифенил)пиперидина (6,5 г, 34 ммоль) и D-винной кислоты (5,1 г, 34 ммоль) в MeOH (25 мл) с обратным холодильником в течение 2 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и фильтровали с получением тартратной соли. Дважды перекристаллизовывали полученную тартратную соль из MeOH, а затем обрабатывали водным NaOH. Экстрагировали полученную смесь ДХМ. Сушили слой в ДХМ над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-3-(2-метоксифенил)пиперидина.

Перемешивали раствор (S)-3-(2-метоксифенил)пиперидина (500 мг, 2,6 ммоль) и трифторметансульфоната 2,3-диметил-1-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия (1,1 г, 2,7 ммоль) в MeCN (15 мл) в течение ночи при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением (S)-3-(2-метоксифенил)-1-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)пиперидина.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 336,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

В раствор (S)-3-(2-метоксифенил)-1-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)пиперидина (800 г, 2,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ (398 мг, 2,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель и промывали остаток диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната (S)-1-(3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия.

В раствор трифторметансульфоната (S)-1-(3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-ил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (1 г, 2 ммоль) в CH_3CN (24 мл) добавляли (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамид (0,55 г, 2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 8:1 до 2:1) с получением (S)-N-((S)-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-сульфонамида.

В раствор (S)-N-((S)-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-3-(2-метоксифенил)пиперидин-1-сульфонамида (454 мг, 0,86 ммоль) в NMP (14 мл) добавляли NaH (104 мг,

2,6 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C. Охлаждали смесь до 70°C и добавляли ((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (500 мг, 1,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C. Охлаждали смесь до 0-5°C и выливали в воду. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ с получением соединения А210.

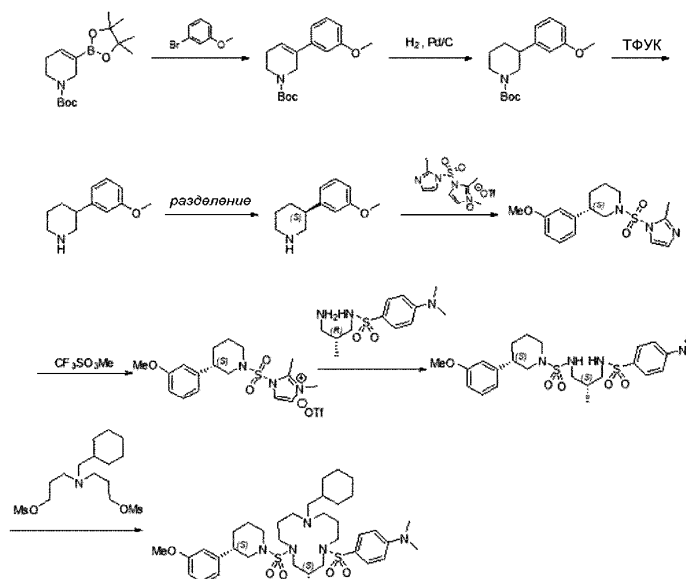
ЖХ-МС (ИЭР): m/z 718,17 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 5H), 3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 6H), 2,76 (m, 5H), 2,36 (m, 4H), 1,76 (m, 9H), 1,33 (m, 10H), 0,86 (m, 6H).

Следующее соединение синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[M+H]^+$ |
|------|--|-----------|
| A208 | 4-{[(3S)-9-(циклогексилметил)-5-{[(3S)-3-(4-метоксифенил)пиперидин-1-ил]сульфонил}-3-метил-1,5,9-триазациклододекан-1-ил]сульфонил}-N, N-диметиланилин | 718 |

Способ 42.



В раствор трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (10,92 г, 35 ммоль), 1-бром-3-метоксибензола (6,6 г, 35 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,44 г, 106 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (10 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,32 г, 1,75 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 80°C. Удаляли растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/ $EtOAc$ = 10:1) с получением трет-бутил-3-(3-метоксифенил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 290,12 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,26 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

В раствор трет-бутил-3-(3-метоксифенил)-5,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилата (9,46 г, 32 ммоль) в $MeOH$ (75 мл) и $EtOAc$ (25 мл) добавляли Pd/C (2 г). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 4 ч в атмосфере H_2 . Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением трет-бутил-3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,25 (m, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Перемешивали раствор трет-бутил-3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (7,85 г, 27 ммоль) в $HCl/MeOH$ (80 мл) при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Обрабатывали смесь водой, а затем доводили до pH 12 3н. водным $NaOH$. Экстрагировали полученную смесь $EtOAc$ (2×100 мл). Сушили объединенные экстракты над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-(3-метоксифенил)пиперидина.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 192,09 $[M+H]^+$.

В раствор D-(-)-винной кислоты (2,5 г, 16,7 ммоль) в $MeOH$ (12,5 мл) добавляли 3-(3-метоксифенил)пиперидин (3,2 г, 16,7 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 24 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Собирали полученный осадок путем фильтрования, а затем трижды перекристаллизовывали из $MeOH$ с получением (S)-3-(3-метоксифенил)пиперидина.

В раствор (S)-3-(3-метоксифенил)пиперидина (1,28 г, 6,7 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли трифторметансульфонат 1-(1H-имидазол-1-илсульфонил)-3-метил-1H-имидазол-3-ия (2,87 г, 7,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли раствори-

тель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 9:1 до 8:2) с получением (S)-3-(3-метоксифенил)-1-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперидина.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

В раствор (S)-3-(3-метоксифенил)-1-(2-метил-1H-имидазол-1-илсульфонил)пиперидина (1,6 мг, 4,7 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Me}$ (782 мг, 4,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Удаляли растворитель. Промывали полученный продукт диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната (S)-1-(3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-илсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия.

В раствор трифторметансульфоната (S)-1-(3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-илсульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (1,1 г, 2,2 ммоль) в CH_3CN (11 мл) добавляли (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамид (896 мг, 33 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Удаляли растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (S)-N-((S)-3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)-2-метилпропил)-3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-сульфонамида.

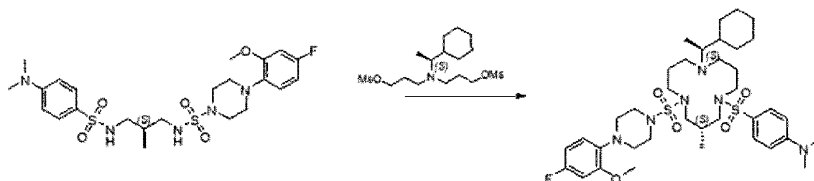
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,68 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,82 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,29 (m, 3H), 0,91 (m, 3H).

В раствор (S)-N-((S)-3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)-2-метилпропил)-3-(3-метоксифенил)пиперидин-1-сульфонамида (550 мг, 1,05 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли гидрид натрия (75,6 мг, 3,15 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 мин при 80°C . Охлаждали смесь до 70°C и добавляли раствор ((циклогексилметил)азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфоната (606 мг, 1,57 ммоль) в NMP (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 70°C в течение 1 ч. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и выливали в воду (10 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (20 мл). Промывали органический слой водой (2×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (EtOAc/петролейный эфир = от 1:15 до 1:5) с получением соединения A209.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 719,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,61 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,84 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (s, 9H), 2,79 (m, 5H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,05 (m, 8H), 1,67 (m, 4H), 1,27 (m, 7H), 0,94 (m, 3H), 0,85 (m, 2H).

Способ 43.



В раствор (S)-N-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин-1-сульфонамида (900 мг, 1,65 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли NaH (198 мг, 4,92 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C . Охлаждали смесь до 70°C и добавляли (S)-3,3'-(1-циклогексилэтилазандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (844 мг, 2,49 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C , затем охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ и выливали в воду. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Концентрировали экстракт. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 15:1) с получением соединения A203.

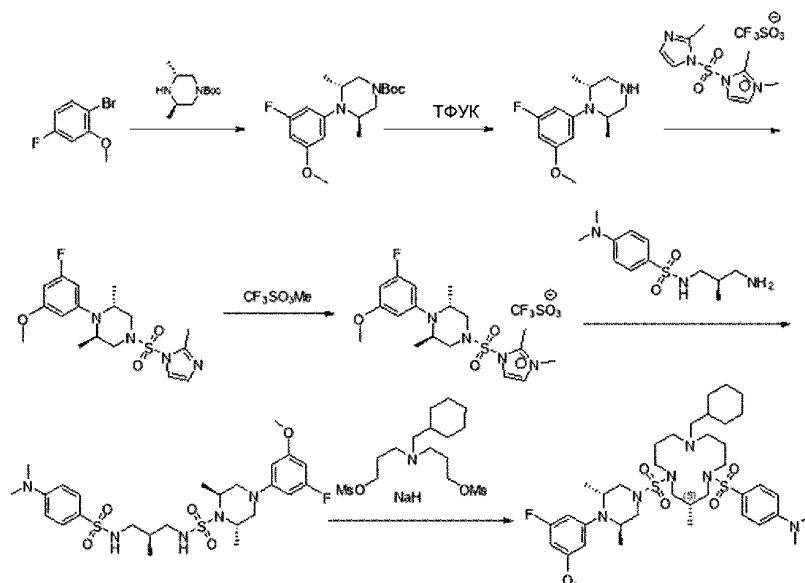
ЖХ-МС (ИЭР): m/z 751,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,68 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,04 (s, 9H), 2,87 (m, 2H), 2,26 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,26 (m, 5H), 0,98 (m, 3H), 0,83 (m, 4H).

Следующие соединения синтезировали аналогично:

| № | ИЮПАК | $[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|------|--|-------------------------|
| B22 | 4-[[[(1S,12R)-10-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-6-(циклогексилметил)-2,6,10-триазабисцикло[10.2.0]тетрадекан-2-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 706 |
| A160 | 4-[[[(3S,7S,11S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3,7,11-триметил-1,5,9-триазабисциклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 722 |
| B16 | 4-[[[(3S,7R,11S)-5-[(6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)сульфонил]-9-(циклогексилметил)-3,7,11-триметил-1,5,9-триазабисциклододекан-1-ил]сульфонил]-N, N-диметиланилин | 722 |

Способ 44.



В раствор 1-бром-4-фтор-2-метоксибензола (910 мг, 4,4 ммоль) и 1M KHMDS (18 мл, 18 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли трет-бутил-(3R,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (950 мг, 4,4 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением трет-бутил-(3R,5R)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 339,0 $[M+H]^+$.

В раствор трет-бутил-(3R,5R)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУК (4 мл). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Удаляли растворитель. Растворяли остаток в ДХМ (50 мл), а затем промывали насыщенным водным K_2CO_3 . Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (2R,6R)-1-(3-метокси-5-метилфенил)-2,6-диметилпиперазина.

В раствор (2R,6R)-1-(3-метокси-5-метилфенил)-2,6-диметилпиперазина (500 мг, 2,1 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли трифторметансульфонат 2,3-диметил-1-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)-1H-имидазол-3-ия (825 мг, 2,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением (2R,6R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2,6-диметил-4-((2-метил-1H-имидазол-1-ил)сульфонил)пиперазина.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 383,53 $[M+H]^+$.

В раствор (2R,6R)-1-(3-метокси-5-метилфенил)-2,6-диметилпиперазина (450 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли CF_3SO_3Me (193 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Удаляли растворитель и промывали остаток диэтиловым эфиром с получением трифторметансульфоната 1-(((3R,5R)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)сульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия.

В раствор трифторметансульфоната 1-(((3R,5R)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)сульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (500 мг, 0,91 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли (R)-N-(3-амино-2-метилпропил)-4-(диметиламино)-бензолсульфонамид (248 мг, 0,91 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 8:1 до 2:1) с получением (2S,6S)-N-((S)-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-2,6-диметилпиперазин-1-сульфонамида.

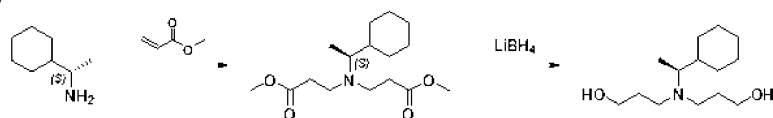
ЖХ-МС (ИЭР): m/z 572,4 $[M+H]^+$.

В раствор (2S,6S)-N-((S)-3-((4-(диметиламино)фенил)сульфонамидо)-2-метилпропил)-4-(3-фтор-5-метоксифенил)-2,6-диметилпиперазин-1-сульфонамида (430 мг, 0,75 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли NaH (91 мг, 2,3 ммоль, 60%). Перемешивали смесь в течение 0,5 ч при 80°C. Охлаждали смесь до 70°C и добавляли ((циклогексилметил)-азандиил)-бис-(пропан-3,1-диил)диметансульфонат (435 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при 70°C. Удаляли растворитель и очищали остаток путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 15:1) с получением соединения A200.

ЖХ-МС (ИЭР): m/z 764,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,32 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,04 (s, 8H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,34 (ушир.s, 4H), 2,09 (ушир.s, 2H), 1,33 (s, 17H), 1,04 (d, 7H), 0,93 (d, 3H).

(S)-3,3'-(1-Циклогексилэтилазандиил)дипропан-1-ол (промежуточное соединение для соединений A203, A190, A207)



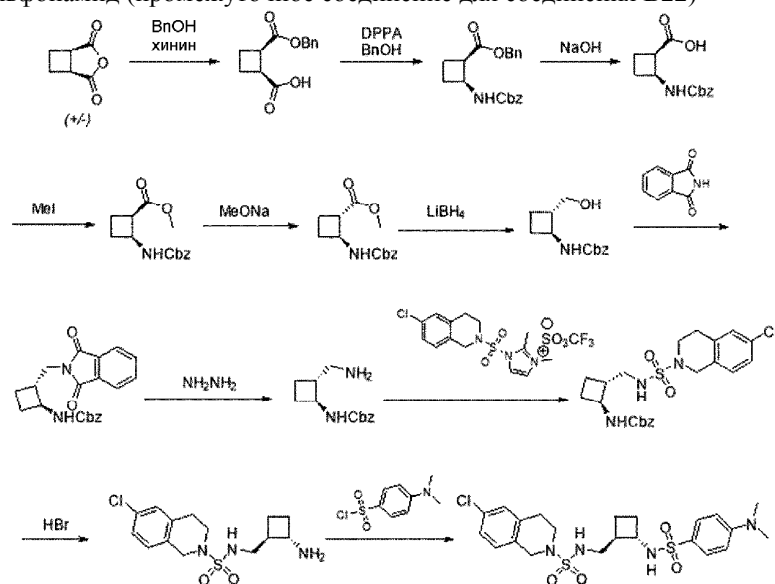
В раствор (S)-1-циклогексилэтанамин (4,0 г, 31,46 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли метилакрилат (8,1 г, 94,38 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 72 ч при 45°C. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии (EtOAc/петролейный эфир = 30:1) с получением (S)-диметил-3,3'-(1-циклогексилэтилазандиил)дипропаноата.

В раствор (S)-диметил-3,3'-(1-циклогексилэтилазандиил)дипропаноата (4,0 г, 13,37 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiBH₄ (1,45 г, 66,84 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 2 ч. Охлаждали смесь до 0-5°C и гасили реакцию водой (30 мл). Доводили pH смеси до 3 1н. водной хлороводородной кислотой и перемешивали в течение 30 мин. Промывали полученную смесь дихлорметаном. Доводили pH водного слоя до 9-10 насыщенным водным карбонатом натрия, а затем экстрагировали ДХМ (3×). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-3,3'-(1-циклогексилэтилазандиил)дипропан-1-ола.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,66 (s, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,22 (m, 4H), 0,91 (m, 3H), 0,81 (m, 1H), 0,72 (m, 1H).

Следующие соединения синтезировали аналогично: (R)-3,3'-(1-циклогексилэтилазандиил)дипропан-1-ол (промежуточное соединение для соединения A191) и (S)-3,3'-(1-фенилэтил)азандиил)-бис-(пропан-1-ол) (промежуточное соединение для соединения A205).

6-Хлор-N-(((1R,2S)-2-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)циклобутил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамид (промежуточное соединение для соединения B22)



В суспензию цис-3-оксабицикло[3.2.0]гептан-2,4-диона (32,8 г, 200 ммоль) и хинина (71,4 г, 220 ммоль) в толуоле (1 л) по каплям добавляли бензиловый спирт (64,9 г, 600 ммоль) в течение 0,5 ч при -55°C. Перемешивали реакционную смесь при -55°C в течение 96 ч. Концентрировали полученный прозрачный раствор досуха и растворяли остаток в диэтиловом эфире (1,2 л). Промывали раствор 2н. водной HCl (1 л), экстрагировали органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия (500×5 мл) и промывали объединенные водные фазы диэтиловым эфиром (500 мл) для удаления следов бензинового спирта. Подкисляли водную фазу 8н. водной HCl, затем экстрагировали ДХМ (2×1,0 л). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (1S,2R)-2-(бензилоксикарбонил)циклобутанкарбоновой кислоты.

В раствор (1S,2R)-2-(бензилоксикарбонил)циклобутанкарбоновой кислоты (40,1 г, 171,4 ммоль) и триэтиламина (26,0 г, 257 ммоль) в дихлорэтане (400 мл) по каплям добавляли DPPA (51,8 г, 188,5 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 2 ч при температуре окружающей среды, затем промывали водой и сушили над безводным NaSO₄. В органический раствор добавляли BnOH (18,5 г, 171 ммоль) и триэтиламин (34,6 г, 342 ммоль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение ночи, а затем разбавляли ДХМ (500 мл). Промывали смесь 1н. водной HCl (1 л) и насыщенным водным NaHCO₃. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии с получением (1R,2S)-бензил-2-(бензилоксикарбониламино)-циклобутанкарбоксилата.

В раствор (1R,2S)-бензил-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата (20 г, 59 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 4н. водный NaOH (50 мл) при 0°C. Перемешивали реакцию смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Разбавляли смесь водой (30 мл), затем промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Подкисляли водный слой 3н. водной HCl и экстрагировали этилацетатом. Сушили экстракты над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (1R,2S)-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,12 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

В раствор (1R,2S)-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоновой кислоты (4,0 г, 16,1 ммоль) и K₂CO₃ (4,4 г, 32 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли MeI (2,96 г, 20,8 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Выливали смесь в воду (150 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (200 мл). Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (1R,2S)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,69 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

В раствор (1R,2S)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата (8,9 г, 33,8 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляли NaOMe (9,1 г, 169 ммоль). Грели смесь при 45°C в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C и по каплям добавляли HOAc (10,2 г, 169 ммоль). Затем выливали смесь в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл). Промывали экстракт насыщенным водным NaHCO₃ и сушили над безводным сульфатом натрия. Концентрировали органический раствор и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (1S,2S)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,08 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

В раствор (1S,2S)-метил-2-(бензилоксикарбониламино)циклобутанкарбоксилата (1,3 г, 4,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiBH₄ (0,38 г, 9,8 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч при температуре окружающей среды, затем выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил-(1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклобутилкарбамата.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,08 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,45 (m, 1H).

В раствор бензил-(1S,2S)-2-(гидроксиметил)циклобутилкарбамата (1,1 г, 4,94 ммоль), PPh₃ (1,5 г, 5,9 ммоль) и изоиндолин-1,3-диона (1,0 г, 6,9 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли DIAD (1,2 г, 5,9 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч. Отфильтровывали осадок и концентрировали фильтрат и очищали путем колоночной хроматографии с получением бензил-(1S,2R)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)циклобутилкарбамата.

В раствор бензил-(1S,2R)-2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)циклобутилкарбамата (2,0 г, 5,5 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли гидрат гидразина (0,64 г). Кипятили реакцию смесь с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлаждали смесь, фильтровали и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в 1н. водной HCl (30 мл), а затем промывали диэтиловым эфиром (20 мл). Доводили pH водного слоя до 10. Экстрагировали полученную смесь ДХМ (2×50 мл). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением бензил-(1S,2R)-2-(аминометил)циклобутилкарбамата.

В раствор бензил-(1S,2R)-2-(аминометил)циклобутилкарбамата (0,8 г, 3,4 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли трифторметансульфонат 1-((6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)сульфонил)-2,3-диметил-1H-имидазол-3-ия (2,4 г, 5,12 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением бензил-(1S,2R)-2-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-сульфонамидо)метил)циклобутилкарбамата.

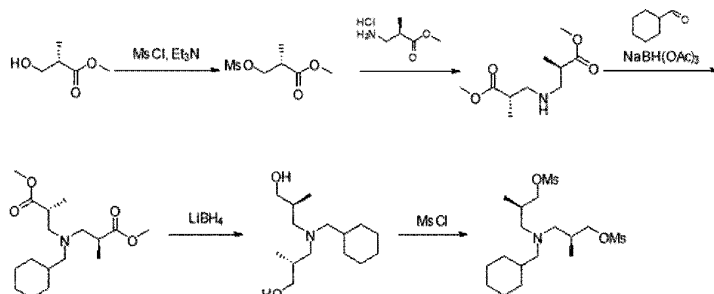
В 40% раствор HBr в HOAc (10 мл) добавляли бензил-(1S,2R)-2-((6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-сульфонамидо)метил)циклобутилкарбамат (1,2 г, 2,6 ммоль). Перемешивали смесь в течение 3 ч, затем выливали в воду (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром. Доводили pH водного слоя до 10 8н. водным NaOH. Экстрагировали смесь ДХМ (50 мл). Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением N-(((1R,2S)-2-аминоциклобутил)метил)-6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида.

В раствор N-(((1R,2S)-2-аминоциклобутил)метил)-6-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида (0,66 г, 2,0 ммоль) и NEt₃ (350 мг, 3,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4-(диметиламино)бензолсульфонилхлорид (426 мг, 2,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ и промывали водой. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентриро-

вали с получением 6-хлор-N-(((1R,2S)-2-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)циклобутил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,77 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (m, 1H).

(S)-3-((Циклогексилметил)((R)-2-метил-3-(метилсульфонилокси)пропил)амино)-2-метилпропил-метансульфонат (промежуточное соединение для соединения A178):



В раствор (S)-метил-3-гидрокси-2-метилпропаноата (4,0 г, 25,42 ммоль) и триэтиламина (5,3 г, 50,84 ммоль) в ДХМ (60 мл) медленно добавляли метансульфонилхлорид (5,6 г, 10,20 ммоль) при 0-5°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Затем разбавляли смесь ДХМ (100 мл) и промывали водой (50 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-метил-2-метил-3-(метилсульфонилокси)пропаноата.

В раствор гидрохлорида (R)-метил-2-аминопропаноата (1,60 г, 10,20 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли (S)-метил-2-метил-3-(метилсульфонилокси)пропаноат (4,2 г, 21,43 ммоль) и карбонат калия (4,20 г, 30,60 ммоль). Кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 16 ч, затем фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (2R,2'S)-диметил-2,2'-азандиил-бис-(метилен)дипропаноата.

В раствор (2R,2'S)-диметил-2,2'-азандиил-бис-(метилен)дипропаноата (650 мг, 3,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли циклогексанкарбальдегид (336 мг, 3,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (954 мг, 4,50 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Гасили реакцию водой и доводили pH смеси до 10. Экстрагировали полученную смесь ДХМ. Концентрировали экстракт и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (2R,2'S)-диметил-2,2'-(циклогексилметилазандиил)-бис-(метилен)дипропаноата.

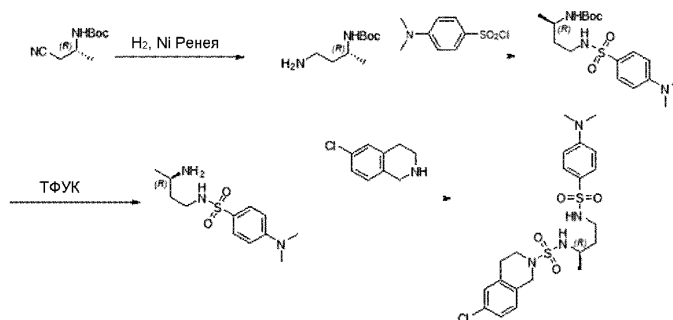
В раствор (2R,2'S)-диметил-2,2'-(циклогексилметилазандиил)-бис-(метилен)дипропаноата (350 мг, 1,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LiBH_4 (486 мг, 12,80 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение ночи. Охлаждали смесь и гасили реакцию водой. Доводили pH полученной смеси до 5 1н. водной хлороводородной кислотой и перемешивали в течение 0,5 ч, затем доводили до pH 10 и трижды экстрагировали этилацетатом. Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (2R,2'S)-2,2'-(циклогексилметилазандиил)-бис-(метилен)дипропан-1-ола.

В раствор (2R,2'S)-2,2'-(циклогексилметилазандиил)-бис-(метилен)дипропан-1-ола (153 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламина (0,12 г, 1,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли MsCl (135 мг, 1,18 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Разбавляли смесь ДХМ (15 мл), а затем промывали водой (20 мл \times 2). Сушили органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (S)-3-((циклогексилметил)((R)-2-метил-3-(метилсульфонилокси)пропил)амино)-2-метилпропил-метансульфоната.

МС (ИЭР) $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S}_2$, эксперимент 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующее соединение синтезировали аналогично: (2S,2"S)-((циклогексилметил)-азандиил)-бис-(2-метилпропан-3,1-диил)диметансульфонат (промежуточное соединение для соединения A160).

(R)-6-хлор-N-(4-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамид (промежуточное соединение для соединения A148):



Раствор (R)-трет-бутил-1-цианопропан-2-илкарбамата (13,0 г, 71 ммоль) в этаноле (250 мл), насыщенный безводным аммиаком, обрабатывали Ni Ренея (24 г) под давлением 55 psi (380 кПа) H₂ в течение ночи. Фильтровали смесь через подложку с целитом и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (R)-трет-бутил-4-аминобутан-2-илкарбамата.

В раствор (R)-трет-бутил-4-аминобутан-2-илкарбамата (2,5 г, 13,3 ммоль) и триэтиламина (1,33 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (25 мл) медленно добавляли раствор 4-(диметиламино)бензол-1-сульфонилхлорида (2,93 г, 13,3 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0-5°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Разбавляли смесь ДХМ (50 мл) и промывали водой (30 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (R)-трет-бутил-4-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)-бутан-2-илкарбамата.

В раствор (R)-трет-бутил-4-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутан-2-илкарбамата (1,2 г, 3,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУК (7 мл). Перемешивали смесь в течение 2 ч и удаляли растворитель. Растворяли остаток в ДХМ (30 мл), а затем промывали насыщенным водным NaHCO₃. Сушили органическую фазу над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением (R)-N-(3-аминобутил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида (0,88 г, количественный выход).

В раствор (R)-N-(3-аминобутил)-4-(диметиламино)бензолсульфонамида (0,88 г, 4,0 ммоль) в CH₃CN (10 мл) добавляли 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1,98 г, 4,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии с получением (R)-6-хлор-N-(4-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамида.

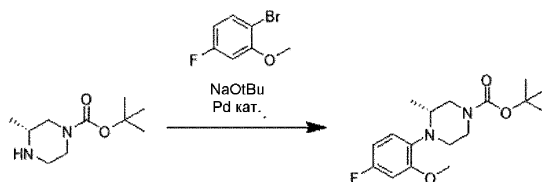
Следующие соединения синтезировали аналогично:

(S)-6-хлор-N-(4-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутан-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамид (промежуточное соединение для соединения A147);

(S)-6-хлор-N-(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамид (промежуточное соединение для соединения A150) и

(R)-6-хлор-N-(3-(4-(диметиламино)фенилсульфонамидо)бутил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонамид (промежуточное соединение для соединения A149).

(R)-1-(4-Фтор-2-метоксифенил)-2-метилпиперазин (промежуточное соединение для соединения A177):



К трет-бутил-(R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилату (5,37 г, 26,8 ммоль) и 1-бром-4-фтор-2-метоксibenзолу (5,00 г, 24,4 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (4,69 г, 48,8 ммоль), затем палладацикл BrettPhos G3 (66,4 мг, 0,0732 ммоль). Герметизировали смесь в атмосфере азота и перемешивали при 100°C, и через 1 ч охлаждали смесь до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом и водой. Сушили органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (0-40%, этилацетат/гексаны) с получением продукта.

МС (ИЭР) для C₁₇H₂₅FN₂O₃, эксперимент 325 [M+H]⁺.

К трет-бутил-(R)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилату (0,51 г, 1,6 ммоль) добавляли HCl (1,6 мл, 4н. в диоксане) и оставляли смесь отстаиваться при температуре окружающей среды на 16 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (5 мл). Удаляли органический слой и промывали водой (1X5 мл).

Промывали объединенные водные слои этилацетатом (1X5 мл), подщелачивали NaOH (5н., до pH~12), экстрагировали ДХМ (3X5 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (R)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-метилпиперазина, который использовали дальше без дополнительной очистки.

МС (ИЭР) для C₁₂H₁₇FN₂O, эксперимент 225 [M+H]⁺.

Следующие соединения синтезировали аналогично:

- 1-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A137**)
 1-(2-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение **A154**)
 2-(пиперазин-1-ил)бензонитрил (промежуточное соединение для **A118**)
 1-(2,6-диметилфенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A119**)
 2-(4-фтор-2-метил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан (промежуточное соединение для **A161**)
 (S)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метилпиперазин (промежуточное соединение для **A162**)
 (R)-1-(4-фтор-2-метилфенил)-3-метилпиперазин (промежуточное соединение для **A163**)
 1-(2-(трифторметокси)фенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A173**)
 1-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A174**)
 1-(3-фтор-2-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A175**)
 1-(5-фтор-2-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A176**)
 1-(2-хлорфенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A198**)
 1-(4-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A199**)
 1-(3-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A201**)
 1-(3-фтор-4-метоксифенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A202**)
 1-(2-хлор-4-фторфенил)пиперазин (промежуточное соединение для **A206**)
 (S)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-метилпиперазин (промежуточное соединение для **A194**)
 (R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-метилпиперазин (промежуточное соединение для **A195**)
 (2S,6R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2,6-диметилпиперазин (промежуточное соединение для **A197**)
 (2R,6R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2,6-диметилпиперазин (промежуточное соединение для **A200**)

Исследования

Исследование Dox-индуцированного PD1-ss-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-REx™ плазмидой pcDNA™5/FRT/TO, в которую была встроена кДНК, кодирующая люциферазу Gaussia, гибридизированную с 3'-концом кДНК, кодирующей сигнальную последовательность PD1 плюс 10 аминокислот (N-MQIPQAPWPVWVAVLQLGWRPGWFLDSPDR-C) (SEQ ID NO: 1). Отбирали трансфицированные клетки на основании устойчивости к выбранным маркерам гиромоцину и бластицидину для создания стабильной клеточной линии, в которой имела вставка кДНК PD1-ss+10aa/люцифераза Gaussia, экспрессия которой регулировалась в условиях системы T-REx™. За день до исследования обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование Dox-индуцированного PD1-FL-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-REx™ плазмидой pcDNA™5/FRT/TO, в которую была встроена кДНК, кодирующая люциферазу светлячка, гибридизированную с 3'-концом кДНК, кодирующей полноразмерный PD1 (аминокислоты 1-288). Отбирали трансфицированные клетки на основании устойчивости к выбранным маркерам гиромоцину и бластицидину для создания стабильной клеточной линии, в которой имела вставка кДНК PD1-FL/люцифераза светлячка, экспрессия которой регулировалась в условиях системы T-REx™. За день до исследования обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование Дох-индуцированного ФНО α -FL-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-RExTM плазмидой pcDNATM5/FRT/TO, в которую была встроена кДНК, кодирующая люциферазу Gaussia, гибридную с 3'-концом кДНК, кодирующей полноразмерный ФНО α (аминокислоты 1-233). Отбирали трансфицированные клетки на основании устойчивости к выбранным маркерам гигромицину и бластицидину для создания стабильной клеточной линии, в которой имелась вставка кДНК ФНО α -FL/люцифераза Gaussia, экспрессия которой регулировалась в условиях системы T-RExTM. За день до исследования обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование Дох-индуцированного IL2-FL-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-RExTM плазмидой pcDNATM5/FRT/TO, в которую была встроена кДНК, кодирующая люциферазу Gaussia, гибридную с 3'-концом кДНК, кодирующей полноразмерный IL-2 (аминокислоты 1-153). Отбирали трансфицированные клетки на основании устойчивости к выбранным маркерам гигромицину и бластицидину для создания стабильной клеточной линии, в которой имелась вставка кДНК IL-2-FL/люцифераза Gaussia, экспрессия которой регулировалась в условиях системы T-RExTM. За день до исследования обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование Дох-индуцированного HER3-ss-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-RExTM плазмидой pcDNATM5/FRT/TO, в которую была встроена кДНК, кодирующая люциферазу Gaussia, гибридную с 3'-концом кДНК, кодирующей сигнальную последовательность HER3 плюс 4 аминокислоты (N-MRANDALQVLGLLFLSLARGSEVG-C) (SEQ ID NO: 2). Отбирали трансфицированные клетки на основании устойчивости к выбранным маркерам гигромицину и бластицидину для создания стабильной клеточной линии, в которой имелась вставка кДНК HER3-ss+4aa/люцифераза Gaussia, экспрессия которой регулировалась в условиях системы T-RExTM. За день до исследования обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в таблице. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Таблица активности в отношении HER3

| № | Доx-индуцированный Her3(ss+4) Gluc 293FRT/TO через 24 часа: Средняя IC50 (нМ) |
|------|--|
| A122 | 110,63 |
| A120 | 31,42 |
| A137 | 10,85 |
| A151 | 276,03 |
| A177 | 10,86 |
| A179 | 399,69 |
| A124 | 912,67 |
| A182 | 203,11 |
| A183 | 2145,26 |
| A184 | 155,56 |
| A185 | 85,5 |
| A107 | 44,21 |
| A187 | 802,1 |
| A188 | 88,04 |
| A189 | 959,52 |
| A190 | 35,6 |
| A191 | 116,79 |
| A192 | 1709,12 |
| A193 | 50,85 |
| A194 | 303,25 |
| A195 | 381,8 |
| A196 | 78,19 |
| A197 | 77,48 |
| A198 | 44,08 |
| A199 | 131,52 |
| A200 | 29,08 |
| A201 | 211,04 |
| A202 | 129,54 |
| A203 | 34,13 |
| A204 | 134,41 |
| A205 | 230,38 |
| A206 | 38,19 |
| A207 | 17,98 |
| A208 | 427,53 |
| A209 | 497,91 |
| A210 | 342,58 |
| B22 | 57,77 |

Исследование жизнеспособности клеток H929.

Выращивали клеточную линию множественной миеломы человека NCI-H929 в среде Advanced RPMI 1640 (Gibco®), дополненной 6% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамином и 1x пенициллином/стрептомицином. В день исследования повторно суспендировали клетки в среде RPMI 1640, дополненной 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамином и 1x пенициллином/стрептомицином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур и обрабатывали соединением, разбавленным в ДМСО/средой. Инкубировали планшеты при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 ч. Через 48 ч в каждую лунку добавляли Celltiter-Glo® (Promega) и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения жизнеспособности клеток.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование жизнеспособности клеток U266.

Выращивали клеточную линию множественной миеломы человека U266B1 в среде RPMI 1640, дополненной 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамином и 1x пенициллином/стрептомицином. Помещали клетки в 384-луночные планшеты для тканевых культур и обрабатывали соединением, разбавленным в ДМСО/средой. Инкубировали планшеты при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 ч. Через 48 ч в каждую лунку добавляли Celltiter-Glo® (Promega) и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения жизнеспособности клеток.

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследования стабильности микросом in vitro.

В полоски из 8 пробирок с глубокими лунками добавляли фосфат калия (423 мкл 0,1 М раствора), затем микросомы человека, мыши, крысы или обезьяны (25 мкл 20 мг/мл раствора). Затем помещали пробирки в лед и добавляли исследуемый образец (2 мкл 0,25 мМ раствора в ДМСО). Предварительно инкубировали смесь при 37°C в течение 3-5 мин (встряхивание при 150 об/мин), затем запускали реак-

цию добавлением 50 мкл НАДФН. Собирали аликвоты образцов (100 мкл) через 0 и 30 мин и для гашения реакции добавляли 200 мкл смеси ацетонитрила, содержащей IS (соединение 914). После центрифугирования в течение 10 мин при 4000 об/мин вводили пробу смешанного раствора 20 мкл надосадочной жидкости (20 мкл) и 100 мкл АСН/Н₂О (1:1) для анализа ЖХ-МС/МС. Оценивали стабильность микросом печени по содержанию оставшегося соединения в % через 30 мин, которое вычисляли при помощи следующего уравнения:

$$[(\text{AUC}_{\text{Анализируемое соединение T=30/AUCIS}})/(\text{AUC}_{\text{Анализируемое соединение T=0/AUCIS}})] \times 100.$$

Результаты для отдельных соединений, предложенных в настоящем документе, показаны ниже в табл. 1. Для химических структур, которые включают один или более стереоизомеров, но проиллюстрированы без указания стереохимии, данные исследования относятся к смеси стереоизомеров.

Исследование транзистентно экспрессируемой Дох-индуцированной сигнальной последовательности-Gluc.

Трансфицировали клетки Flp-In 293 T-REx™ 500 нг плазмид pcDNA™5/FRT/TO, в которые была встроена кДНК, кодирующая люциферазу Gaussia, гибридную с 3'-концом кДНК, кодирующей целевые сигнальные последовательности плюс 10 аминокислот. Инкубировали трансфицированные клетки в течение ночи, затем обрабатывали клетки трипсином и помещали в 384-луночные планшеты для тканевых культур. На следующий день в лунки добавляли соединение, разбавленное в ДМСО/среду, содержащую доксициклин, и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч в каждую лунку добавляли субстрат целентеразин и количественно оценивали сигнал люциферазы с использованием Tecan Infinite M1000 Pro для определения активности.

| Мишень | Последовательность сигнального пептида | +10 аминокислот | A87 | A137 | A151 |
|-----------------|---|-----------------------------------|-----|------|------|
| TNFR1 | MGLSTVPDLLLPLVLELLVGIYPSG VIG (SEQ ID NO: 3) | LVPHLGDR EK (SEQ ID NO: 4) | 307 | 152 | 1625 |
| TNFR2 | MAPVAVWAALAVGLELWAAANA (SEQ ID NO: 5) | LPAQVAFTP Y (SEQ ID NO: 6) | 564 | 186 | 2114 |
| IL-17a | MTPGKTSLSLLLLSLEAIVKA (SEQ ID NO: 7) | GITIPRNP GC (SEQ ID NO: 8) | 447 | 216 | 1816 |
| IL-17Ra | MGAARSPPSAVPGPLLLLLLGV L APGGAS (SEQ ID NO: 9) | LRLLDHRA LV (SEQ ID NO: 10) | 424 | 176 | 1862 |
| IL-23a | MLGSRAVMLLLLLPWTAQG (SEQ ID NO: 11) | RAVPGGSSP A (SEQ ID NO: 12) | 567 | 223 | 1924 |
| IL-12b (p40) | MCHQQLVISWFLVFLASPLVA (SEQ ID NO: 13) | IWELKKDV YV (SEQ ID NO: 14) | 155 | 74 | 913 |
| IL-23R | MNQVTIQWDAVIALYILFSWCHG (SEQ ID NO: 15) | GITNINCSG H | 111 | 47 | 666 |

| | | | | | |
|------------------------|--|---------------------------------------|-----|-----|------|
| | | (SEQ ID NO: 16) | | | |
| IL-6 | MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAF PAP (SEQ ID NO: 17) | VPPGEDSKD V (SEQ ID NO: 18) | 66 | 38 | 437 |
| IL-6R | MLAVGCALLAALLAAPGAA (SEQ ID NO: 19) | LAPRRCPAQ E (SEQ ID NO: 20) | 78 | 48 | 445 |
| GP130 | MLTLQTWLVQALFIFLTTESTG (SEQ ID NO: 21) | ELLDPCGYI S (SEQ ID NO: 22) | 201 | 161 | 969 |
| IL-1R1 | MKVLLRLICFIALLISS (SEQ ID NO: 23) | LEADKCKE RE (SEQ ID NO: 24) | 374 | 282 | 1474 |
| IL-1R2 | MLRLYVLMGVSA (SEQ ID NO: 25) | FTLQPAAH T G (SEQ ID NO: 26) | 23 | 17 | 168 |
| IL-1Ra (изоформа 1) | MEICRGLRSHLITLLFLFHSETIC (SEQ ID NO: 27) | RPSGRKSSK M (SEQ ID NO: 28) | 111 | 47 | 666 |
| IL-2Ra (CD25) | MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQA (SEQ ID NO: 29) | ELCDDDPPE I (SEQ ID NO: 30) | 159 | 55 | 876 |
| IFN-a1 | MASPFALLMVLVLSCKSSCSLG (SEQ ID NO: 31) | CDLPETHSL D (SEQ ID NO: 32) | 128 | 57 | 820 |
| IFN-a2 | MALTFALLVALLVLSCKSSCSVG (SEQ ID NO: 33) | CDLPQTHSL G (SEQ ID NO: 34) | 51 | 44 | 404 |
| IFN-a4 | MALSFSLLMAVLVLSYKSICSLG (SEQ ID NO: 35) | CDLPQTHSL G (SEQ ID NO: 36) | 221 | 89 | 1129 |
| IFN-b | MTNKCLLQIALLLCFSTTALS (SEQ ID NO: 37) | MSYNLLGF LQ (SEQ ID NO: 37) | 818 | 288 | 4305 |

| | | | | | |
|--------|---|--------------------------------------|-----|-----|------|
| | | 38) | | | |
| IFNAR1 | MMVVLLGATTLVLVAVAPWVLSAA AGG (SEQ ID NO: 39) | KNLKSPQK VE (SEQ ID NO: 40) | 14 | 6 | 145 |
| IFNAR2 | MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFG (SEQ ID NO: 41) | ISYDSPDYT D (SEQ ID NO: 42) | 133 | 42 | 778 |
| CTLA-4 | MACLGFQRHKAQLNLATRTWPCTLL FLLFIPVFC (SEQ ID NO: 43) | KAMHVAQP AV (SEQ ID NO: 44) | 259 | 112 | 1145 |
| PD-L1 | MRIFAVFIFMTYWHLINA (SEQ ID NO: 45) | FTVTVPKDL Y (SEQ ID NO: 46) | 56 | 19 | 366 |
| LAG3 | MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQP GAE (SEQ ID NO: 47) | VPVVWAQE GA (SEQ ID NO: 48) | 75 | 48 | 464 |
| TIM3 | MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTRS (SEQ ID NO: 49) | SEVEYRAE VG (SEQ ID NO: 50) | 282 | 132 | 1354 |
| TIGIT | MRWCLLIWAQGLRQAPLASG (SEQ ID NO: 51) | MMTGTIETT G (SEQ ID NO: 52) | 162 | 79 | 737 |
| CD96 | MEKKWKYCAVYYIIQHFVKG (SEQ ID NO: 53) | VWEKTVNT EE (SEQ ID NO: 54) | 12 | 7 | 107 |
| VISTA | MGVPTALEAGSWRWGSLLFALFLAA SLGPVAA (SEQ ID NO: 55) | FKVATPYSL Y (SEQ ID NO: 56) | 211 | 150 | 911 |
| B7H3 | MLRRRGSPGMGVHGAALGALWFC LTGA (SEQ ID NO: 57) | LEVQVPEDP V (SEQ ID NO: 58) | 27 | 9 | 201 |
| CD73 | MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAA GA (SEQ ID NO: 59) | WELTILHTN D (SEQ ID NO: 60) | 58 | 44 | 375 |

| | | | | | |
|------------------|--|--------------------------------|-----|-----|------|
| PDGFRa | MGTSHPAFLVLGCLLTGLSLILC (SEQ ID NO: 61) | QLSLPSILPN (SEQ ID NO: 62) | 90 | 37 | 565 |
| VGFR2 | MQSKVLLAVALWLCVETRA (SEQ ID NO: 63) | ASVGLPSVSL (SEQ ID NO: 64) | 684 | 213 | 2591 |
| IL-7R | MTILGTTFGMVFSLLQVVSG (SEQ ID NO: 65) | ESGYAQNGDL (SEQ ID NO: 66) | 58 | 16 | 392 |
| EGFR | MRPSGTAGAALLALLAALCPASRA (SEQ ID NO: 67) | LEEKKVCQGT (SEQ ID NO: 68) | 60 | 47 | 412 |
| HER3 | MRANDALQVLGLLFLSLARG (SEQ ID NO: 69) | SEVGNLSQAVC (SEQ ID NO: 70) | 89 | 57 | 522 |
| VEGF | MNFLSWVHWSLALLLYLHHAKWS QA (SEQ ID NO: 71) | APMAEGGGQN (SEQ ID NO: 72) | 111 | 51 | 645 |
| TACE (ADAM17) | MRQSLFLTSVVPFVLA (SEQ ID NO: 73) | PRPPDDPGFG (SEQ ID NO: 74) | 66 | 40 | 391 |
| ADAM10 | MVLLRVLILLSWAAGMGG (SEQ ID NO: 75) | QYGNPLNKYI (SEQ ID NO: 76) | 231 | 127 | 849 |

Исследование цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК).

Выделяли свежие МКПК человека из цельной крови, собранной у 3 здоровых доноров, с использованием центрифугирования в градиенте плотности и последующим лизисом красных кровяных телец. МКПК каждого донора исследовали по отдельности. Суспендировали клетки в среде RPMI 1640, дополненной 5% эмбриональной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамином, 10 mM HEPES и 1X пенициллином/стрептомицином. Высеивали МКПК в количестве 200000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты с круглым дном лунки либо без стимуляции, либо стимулируя их липополисахаридом (LPS, 1 мкг/мл) или антителами к CD3 человека (связаны с планшетом, 2 мкг/мл) и CD28 человека (растворимые, 2 мкг/мл). Одновременно с этим добавляли соединение, последовательно разбавленное в ДМСО/среду, и инкубировали МКПК при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч. Через 24 ч центрифугировали планшеты и удаляли половину объема надосадочной жидкости для исследования цитокинов в электрохемилюминесцентном иммуноанализе (U-PLEX® Biomarker Multiplex, Meso Scale Discovery). Для анализа жизнеспособности к оставшемуся материалу в каждой лунке добавляли CellTiter-Glo® (Promega) и проводили количественную оценку на люминесцентном анализаторе планшетов.

| Средняя IC50 (нМ) [условия стимуляции] | A87 | A137 | A133 | A177 |
|---|--------|--------|--------|--------|
| ГМ-КСФ [антитело к CD3/CD28] | 165 | 25 | 404 | 19 |
| IFN γ [антитело к CD3/CD28] | 152 | 21 | 234 | 19 |
| IL-1 β [LPS] | >25000 | >25000 | >25000 | >25000 |
| IL-2 [антитело к CD3/CD28] | 31 | 8 | 197 | 10 |
| IL-6 [LPS] | 61 | 12 | 193 | 24 |
| IL-23 [LPS] | 200 | 79 | 1054 | 54 |
| ФНО α [антитело к CD3/CD28] | 82 | 17 | 216 | 13 |
| Жизнеспособность для CellTiter-Glo [без стимуляции] | >25000 | >25000 | >25000 | >25000 |

Исследование эффективности: влияние соединения A87 на рост опухоли и массу тела в модели B16F10 по сравнению с терапией, направленной на PD-1.

Самкам мышей C57BL/6 (возрастом 7-8 недель) в бок вводили 0,1 мл подкожную инъекцию 5×10^6 клеток B16F10 в день 0. На 3 день вводили соединение A87, включенное в состав совместно с 10% EtOH/10% Kolliphor EL, в.в. 30 мг/кг QW, в.в. 10 мг/кг D1D2, или и.п. 15 мг/кг QOD. Вводили антитело к PD1 (RMP1-14 производства Bioxcell, 200 мкг) и.п. согласно схеме введения QODx3. Отслеживали размер опухоли с использованием цифрового штангенциркуля (Fowler) каждые 2-3 дня до достижения размера 1,5-2,0 см и указывали как объем (длина×ширина×высота). Получали B16F10, линию меланомы, в

АТСС. Мышей C57/BL6 приобрели в Charles Rivers Laboratories.

Таблица 1

Активность соединений

| № | Дох-индуц. PD1ssGlu с 293FRT/Т О через 24ч: средняя IC50 (нМ) | Дох-индуц. PD1FLFlu с 293FRT/Т О через 24ч: средняя IC50 (нМ) | Дох-индуц. ФНОaFL Gluc 293FRT/Т О через 24ч: средняя IC50 (нМ) | Дох-индуц. IL2FLGlu с 293FRT/Т О через 24ч: средняя IC50 (нМ) | Жизнесп. H929 Celltiter-Glo через 24ч: средняя EC50 (нМ) | Жизнесп. U266 Celltiter-Glo через 24ч: средняя EC50 (нМ) | Стаб. в микросомах печени - % ост. через 30 мин с НАДФН (%) Мышь Крыса Обезьяна Человек |
|-----|---|---|--|---|--|--|---|
| A1 | 1026,3 | 1396,1 | Н.А. | 1170,58 | Н.А. | Н.А. | 0,21 0,12 0,18 0,18 |
| A2 | 344,75 | 807,39 | Н.А. | | 10141 | Н.А. | 0,09 0,59 0,09 0,04 |
| A3 | 241,49 | 637,58 | 11412 | | 5080,51 | Н.А. | 0,09 0,37 0,83 0,25 |
| A4 | 93,87 | 310,79 | 3763,69 | | 1220,45 | Н.А. | 0,56 1,17 1,17 0,25 |
| A5 | 651,38 | | Н.А. | | 8429,37 | Н.А. | 0,27 0,24 0,31 0,24 |
| A6 | 4747,33 | | Н.А. | | 24073,2 | Н.А. | 0,12 0,17 0,44 0,53 |
| A7 | 2314,7 | | Н.А. | | 22428,6 | Н.А. | 0,17 0,23 0,99 0,29 |
| A8 | 2681,93 | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 0,17 0,61 0,19 0,09 |
| A9 | 1106,83 | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 0,34 0,14 0,66 0,09 |
| A10 | 123,42 | | 4687,09 | | 2863,07 | Н.А. | 0,2 8,85 0,14 0,77 |
| A11 | 365,31 | 865,78 | Н.А. | 623,7 | Н.А. | Н.А. | 0,18 0,17 0,08 0,21 |

045973

| | | | | | | | |
|-----|--------|---------|---------|---------|---------|---------|-------------------------------|
| A12 | 857,59 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,1 0,07 0,22 0,11 |
| A13 | 25,01 | | 1471,73 | | 987,14 | H.A. | 0,04 0,1 0,1 0,65 |
| A14 | 640,11 | 1234,03 | H.A. | 1163,27 | H.A. | H.A. | 5,39 1,13 1,4 0,08 |
| A15 | 95,1 | | 3063,1 | | 2955,87 | 14604,7 | 0,29 0,061 0,13 0,07 |
| A16 | 108,07 | | 6341,65 | | 4977,83 | H.A. | 2,09 2,62 41,1 0,11 |
| A17 | 942,97 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,41 1,06 0,36 0,49 |
| A18 | H.A. | | H.A. | | H.A. | 15473,2 | 0,05 0,11 0,05 0,04 |
| A19 | 325,83 | | H.A. | | H.A. | 21895,5 | 0,24 0,1 0,08 0,05 |
| A20 | 206,77 | | H.A. | | 12798,2 | H.A. | 0,07 0,19 0,06 0,05 |
| A21 | 184,02 | | 10002,6 | | 8288,81 | H.A. | 1,77 0,62 0,11 0,14 |
| A22 | 155,66 | 404,42 | 6377,93 | 370,18 | 6673,8 | H.A. | 0,12 0,4 0,11 0,16 |

| | | | | | | | |
|-----|---------|--------|------|--------|---------|------|------------------------------|
| A23 | 758,88 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,17 0,13 0,03 0,04 |
| A24 | H.A. | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,13 0,04 0,03 0,03 |
| A25 | 435,17 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,32 4,16 0,2 0,12 |
| A26 | 224,49 | | H.A. | | 16068,5 | H.A. | 3,4 1,84 0,13 6,65 |
| A27 | 492,55 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 2,15 0,98 2,07 2,52 |
| A28 | 5251,11 | | H.A. | | 10426 | H.A. | 0,06 0,14 0,06 -- |
| A29 | 241,1 | 591,29 | H.A. | 446,59 | H.A. | H.A. | 32,4 43,3 19,5 39,6 |
| A30 | 792,84 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,35 0,28 0,03 0,12 |
| A31 | 619,25 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,25 0,09 0,03 0,05 |
| A32 | H.A. | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,51 0,27 0,09 0,06 |
| A33 | H.A. | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,08 0,13 0,07 0,05 |

| | | | | | | | |
|-----|---------|--------|---------------|--------|---------------|---------|------------------------------|
| A34 | H.A. | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,24 0,12 0,09 0,03 |
| A35 | 83,03 | 243,99 | > 11897,98 | | H.A. | H.A. | 20,9 30 13,6 24,8 |
| A36 | 118,49 | 319,35 | > 21809,41 | 300,59 | > 15385,93 | H.A. | 1,85 0,94 1,54 6,69 |
| A37 | 202,16 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 6,03 13,5 5,69 8,26 |
| A38 | 75,12 | | 5490,99 | | > 11844,59 | H.A. | 12,6 24,2 9,04 11,4 |
| A39 | 761,18 | | H.A. | | H.A. | 10421,2 | 0,26 6 0,11 0,05 |
| A40 | 308,26 | | > 15070,18 | | H.A. | H.A. | 0,19 0,12 0,04 0,04 |
| A41 | 17532,8 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,2 0,14 0,1 0,08 |
| A42 | 696,43 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,79 7,69 0,81 2,65 |
| A43 | 46,87 | 160,55 | 1208,05 | 132,63 | 2974,53 | H.A. | 20,1 22,3 12 15,4 |
| A44 | 132,1 | | 12652,5 | | H.A. | H.A. | 43,8 54 38 47,6 |

045973

| | | | | | | | |
|-----|---------|-------|---------|-------|---------|---------------|------------------------------|
| A46 | 50,13 | | 1758,33 | | 3336,62 | H.A. | 3,63 4,46 1,44 6,12 |
| A47 | 258,84 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 5,68 10,7 1,68 12,6 |
| A48 | 991,35 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,07 0,4 0,1 0,19 |
| A49 | 407,05 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 11,8 16,4 9,36 3,5 |
| A50 | 22,21 | 74,12 | 660,73 | 56,97 | 1007,74 | 6536,29 | 70,1 3,6 0,79 1,32 |
| A51 | 61,36 | | 3068,97 | | 6153,41 | H.A. | 28 34,7 23,6 26,7 |
| A52 | 45,56 | | 1035,16 | | 2105,88 | H.A. | 29,3 40,1 38,3 31 |
| A53 | 35,33 | | 1014,07 | | 1717,71 | > 10260,36 | 39,2 50,5 39 38 |
| A54 | 26,51 | | 952,37 | | 1907,23 | H.A. | 34,6 42,4 30,5 33,8 |
| A55 | 1540,39 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 1,18 0,97 0,34 4,87 |
| A56 | 32,76 | | 1255,87 | | 1634,05 | H.A. | 53,2 57,3 42,6 44,5 |

| | | | | | | | |
|-----|--------|--|---------|--|---------|------|------------------------------|
| A57 | 73,41 | | 7807,65 | | H.A. | H.A. | 60,2 84 28,5 31,9 |
| A58 | 72,14 | | 8500,05 | | H.A. | H.A. | 72,8 66,7 53,1 31,6 |
| A59 | 24,23 | | 615,54 | | 1442,63 | H.A. | 3,73 3,9 1,94 1,89 |
| A60 | 18,54 | | 886,17 | | 1483,8 | H.A. | 60,8 50,3 38,7 46,7 |
| A61 | 955,94 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 17,9 19,6 8,96 13,3 |
| A63 | 43,65 | | 1873,85 | | 7433,97 | H.A. | 85,2 88,2 84,4 76,4 |
| A64 | 74,98 | | 3293,48 | | 6402,59 | H.A. | 53,1 63,1 48 53,3 |
| A65 | 153,77 | | 8715,63 | | H.A. | H.A. | 73,4 78 57,8 53,1 |
| A66 | 187,59 | | 3495,74 | | 9211 | H.A. | 0,02 0,39 0,35 0,13 |
| A67 | 40,77 | | 937,29 | | 2398,75 | H.A. | 28 45,4 27,6 33,2 |
| A68 | 156,12 | | 6440,61 | | H.A. | H.A. | 55,1 57,1 57,1 50,5 |

045973

| | | | | | | | |
|-----|--------|--------|---------|--------|---------|------|------------------------------|
| A69 | 136,39 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 64,6 74,3 58,2 63 |
| A70 | 46,08 | | 1301,94 | | 3023,7 | H.A. | 3,14 6,75 3,26 1,36 |
| A71 | 63,32 | | 2014,74 | | 7724,78 | H.A. | 11,5 17,2 6,75 5,55 |
| A72 | 96,18 | | 6972,14 | | 10286,3 | H.A. | 43,3 54,6 53,2 62,5 |
| A73 | 37,27 | | 1861,53 | | 3471,61 | H.A. | 16,3 71,5 25,4 18,2 |
| A74 | 77,38 | 257,97 | H.A. | 248,26 | H.A. | H.A. | 53,7 55,7 60,6 56,3 |
| A75 | 104,41 | 255,94 | 3782,3 | 233,05 | 3029,96 | H.A. | 2,75 7,54 0,28 3,08 |
| A76 | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | 28,6 33,9 35,7 53,1 |
| A77 | 95,05 | 338 | 5544,21 | 359,68 | 4012,61 | H.A. | 37,3 32,5 20,8 30,1 |
| A78 | 359,83 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,15 0,25 0,11 0,2 |
| A79 | 408,23 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 10,6 0,1 0,06 0,16 |

| | | | | | | | |
|-----|---------|--------|---------|--------|---------|------|------------------------------|
| A80 | 272,95 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 13,4 14,1 2,56 10,8 |
| A81 | 476,93 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,12 0,12 0,03 0,2 |
| A82 | 30,52 | | 1547,55 | | 2298,14 | H.A. | 0,08 0,16 0,23 0,3 |
| A83 | 28,17 | | 961,05 | | 959,61 | H.A. | 23,4 47,6 34,9 39,3 |
| A84 | 175,94 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 68,3 67,3 65,8 60,6 |
| A85 | 87,46 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 52,2 64,9 42,9 25,6 |
| A86 | | 428,72 | H.A. | 394,88 | 5625,91 | H.A. | 34,1 39,9 29,2 41,3 |
| A87 | 19,15 | | 492,19 | 50,23 | 223,57 | H.A. | 49,6 43,6 32,7 39,7 |
| A88 | 4330,54 | | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | 15,9 15,2 1,33 11,7 |
| A89 | 82,05 | | 1208,13 | 186,53 | 1751,25 | H.A. | 17,1 22,2 13,5 18,5 |
| A90 | 207,02 | | 2413,57 | 493,18 | 3786,86 | H.A. | 28,2 20,2 14,1 20,1 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|---------|--|---------|---------|---------|---------|------------------------------|
| A91 | 193,42 | | 2459,27 | 376,81 | 3011,92 | 14653,1 | 25,4 21,6 21,8 23,7 |
| A92 | 304,02 | | H.A. | 518,65 | H.A. | H.A. | 40,8 51,8 40,4 44,3 |
| A93 | 670,27 | | H.A. | 911,37 | 10427,9 | H.A. | 0,4 0,51 0,18 0,84 |
| A94 | 36,37 | | 550,17 | 78,29 | 800,16 | H.A. | 45,7 45,5 30,3 42,1 |
| A95 | 198,02 | | 4897,04 | 390,92 | 6711,7 | H.A. | 54,2 43,1 46,1 43,9 |
| A96 | 121,85 | | 1847,65 | 231,78 | 5104,13 | H.A. | 37,6 41,9 32,8 40,5 |
| A97 | 41,78 | | 565,68 | 87,04 | 725,76 | H.A. | 77,7 71,4 66,1 71,1 |
| A98 | 201,79 | | 7335,28 | 351,2 | H.A. | H.A. | 55,2 32,8 26,9 57,5 |
| A99 | 115,58 | | 3535,19 | 349,8 | H.A. | H.A. | 60,8 50,8 37 41,9 |
| A10 0 | 1150,93 | | H.A. | 1560,04 | H.A. | H.A. | 0,1 2,18 0,04 0,22 |
| A10 1 | 220,23 | | 3425,89 | 564,3 | H.A. | H.A. | 20,8 25,4 18,8 30,2 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|--------|--|---------|--------|---------|------|------------------------------|
| A10 2 | 33,39 | | 477,31 | 90,53 | 558,29 | H.A. | 86,6 101,9 70 62,3 |
| A10 3 | 445,68 | | H.A. | 698,23 | H.A. | H.A. | 42,2 36,5 38,5 31,6 |
| A10 6 | 52,35 | | 1118,61 | 126,18 | 902,63 | H.A. | 8,81 18,9 30,7 7,18 |
| A10 7 | 26,11 | | 609,25 | 72,97 | 1176,64 | H.A. | 16,1 19,3 25,0 83,9 |
| A10 8 | 29,58 | | 546,31 | 68,29 | 420,52 | H.A. | 0,62 2,05 0,88 1,06 |
| A11 8 | 67,79 | | 2093,86 | 172,7 | 5345,11 | H.A. | 22,1 18,3 14,7 14,2 |
| A11 9 | 52,34 | | 1077,79 | 170,3 | 7675,81 | H.A. | 50,8 66,1 53,9 71,7 |
| A12 0 | 15,58 | | 238,67 | 27,34 | 672,16 | H.A. | 19,2 28,5 16,3 4,78 |
| A12 2 | 51,93 | | 885,26 | 134,57 | 2420,21 | H.A. | 36,4 0,17 0,15 0,38 |
| A12 3 | 13,98 | | 424,92 | 45,93 | 834,51 | H.A. | 6,13 7,41 3,47 5,02 |
| A12 4 | 606,76 | | H.A. | 802,05 | H.A. | H.A. | 1,01 1,25 1,91 18,9 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|--------|--|----------|---------|---------|------|------------------------------|
| A12 5 | 829,42 | | 11524,98 | 1090,55 | H.A. | H.A. | 0,14 0,37 8,67 0,2 |
| A13 1 | 145,44 | | 2403,07 | 426,19 | 4744,68 | H.A. | 101 73,9 70,2 84,5 |
| A13 3 | 36,84 | | 748,55 | 134,51 | 5121,95 | H.A. | 82,2 87,3 67,3 71,3 |
| A13 4 | 11,04 | | 309,22 | 27,28 | 540,66 | H.A. | 27,9 41,3 9,76 31,9 |
| A13 5 | 21,58 | | 625,08 | 48,58 | 1239,26 | H.A. | 26,1 56,3 39,2 9,36 |
| A13 6 | 26,46 | | 543,65 | 101,39 | 1726,93 | H.A. | 14,3 26,6 23,2 65,3 |
| A13 7 | 8,30 | | 191,24 | 21,45 | 281,93 | H.A. | 28 31,6 14,2 48,8 |
| A13 8 | 73,91 | | 947,28 | 156,27 | 2396,92 | H.A. | 13,2 17,1 12,5 8,84 |
| A14 0 | 491,56 | | 3009,42 | 808,08 | H.A. | H.A. | 3,68 0,56 1,56 0,41 |
| A14 1 | 431,02 | | 4235,2 | 862,9 | 9106,16 | H.A. | 0,48 1,14 0,66 0,26 |
| A14 2 | 38,25 | | 741,05 | 67,02 | 1446,85 | H.A. | 16 22,6 3,89 11,8 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|---------|--|---------|---------|---------|------|------------------------------|
| A14 7 | 4122,89 | | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | 0,74 1,16 0,99 2,76 |
| A14 8 | 925,61 | | H.A. | 1117,32 | H.A. | H.A. | 1,59 1,29 0,67 0,52 |
| A14 9 | H.A. | | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | 0,83 0,47 0,96 0,44 |
| A15 0 | 30,29 | | 467,79 | 41,34 | 2000,66 | H.A. | 1,38 2,02 2,2 4,6 |
| A15 1 | 152,57 | | 1216,54 | 305,64 | 2711,98 | H.A. | 4,55 4,2 3,98 4,28 |
| A15 2 | 81,5 | | 1028,9 | 173,82 | 2171,97 | H.A. | 5,06 3,6 3,22 3,69 |
| A15 3 | 1293,98 | | H.A. | 1255,35 | H.A. | H.A. | 0,87 6,23 1,26 2,57 |
| A15 4 | 14,94 | | 504,45 | 58,66 | 749,43 | H.A. | 17,5 12,3 10,2 7,33 |
| A15 5 | 1350,05 | | | 3484,03 | 7795,99 | H.A. | 16,8 38,8 4,86 17,8 |
| A15 6 | 92,46 | | 1825,18 | 206,72 | 3707,48 | H.A. | 75,6 82,1 80,6 81,3 |
| A15 7 | 23,33 | | 584,47 | 77,41 | 858,16 | H.A. | 23,3 32,2 27,3 21,1 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|---------|--|----------|---------|---------|------|------------------------------|
| A16 0 | 152,83 | | 10687,02 | 452,72 | H.A. | H.A. | 61,3 51,1 46,1 71,8 |
| A16 1 | 577,46 | | H.A. | 725,52 | H.A. | H.A. | 26,5 27,3 16,7 20,2 |
| A16 2 | 101,25 | | 6263,53 | 200,98 | H.A. | H.A. | 62,5 69,6 60,3 70,5 |
| A16 3 | 55,56 | | 1928,36 | 81,21 | 13622,1 | H.A. | 72,8 54,9 57,5 64,2 |
| A16 4 | 454,69 | | H.A. | 974,47 | H.A. | H.A. | 69,0 57,9 40,9 64,8 |
| A16 5 | 131,14 | | 1857,05 | 293,51 | 4086,76 | H.A. | 14,9 11,9 12,8 2,23 |
| A16 6 | 16,68 | | 278,28 | 30,25 | 547,83 | H.A. | 26,4 31,3 18,7 14,0 |
| A16 7 | 200,61 | | 2656,44 | 412,45 | 6495,51 | H.A. | 18,3 9,19 73 5,68 |
| A16 8 | 1491,98 | | H.A. | 1144,17 | H.A. | H.A. | 42 42,1 73 25,7 |
| A16 9 | 81,52 | | 1048,04 | 192,27 | 3272,71 | H.A. | 22,5 13,1 4,23 34,7 |
| A17 0 | 56,13 | | 797,63 | 133,66 | 1775,44 | H.A. | 3,65 10,8 1,37 7,2 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|---------|--|---------|----------|----------|------|------------------------------|
| A17 1 | H.A. | | H.A. | H.A. | H.A. | H.A. | 0,91 0,90 0,26 0,60 |
| A17 2 | 29,18 | | 436,2 | 66,4 | 1750,08 | H.A. | 3,65 2,23 2,63 3,46 |
| A17 3 | 78,83 | | 5638,24 | 248,3 | H.A. | H.A. | 49,2 53,8 55,9 56,1 |
| A17 4 | 15,79 | | 565,56 | 53,31 | 1861,24 | H.A. | 36,9 44,4 28,4 41,7 |
| A17 5 | 9,35 | | 393,21 | 40,35 | 1436,98 | H.A. | 6,73 6,28 2,27 4,26 |
| A17 6 | 17,11 | | 631,2 | 62,1 | 3109,99 | H.A. | 32,4 23,0 15,2 31,9 |
| A17 7 | 4,95 | | 154,54 | 12,57 | 179,88 | H.A. | 11,6 14,5 2,8 13,7 |
| A17 8 | 134,76 | | 4820,51 | 255,26 | H.A. | H.A. | 22,8 29,2 25,8 24,0 |
| A17 9 | 269,79 | | 3249,91 | 72,57 | 11347,74 | H.A. | 0,5 0,18 0,26 0,04 |
| A18 0 | 2742,03 | | H.A. | 13843,24 | 20179,62 | H.A. | 0,44 1,97 0,08 0,80 |
| A18 1 | 38,69 | | 983,85 | 122,41 | 1479,93 | H.A. | 17,1 22,0 27,9 23,3 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|---------|--|---------|---------|----------|------|------------------------------|
| A18 2 | 78,84 | | 1957,98 | 255,55 | H.A. | H.A. | 61,7 41,9 41,5 53,7 |
| A18 3 | 1443,55 | | | 2524,48 | 6116,1 | H.A. | 7,39 3,17 0,75 10,1 |
| A18 4 | 100,13 | | 1079,53 | 232,68 | 6916,08 | H.A. | 5,64 7,47 1,23 2,56 |
| A18 5 | 43,18 | | 573,1 | 85,38 | 1468,19 | H.A. | 30,1 37,8 10,0 21,8 |
| A18 7 | 427,09 | | 6171,01 | 1087,5 | 3866,88 | H.A. | 0,03 0,07 0,15 0,05 |
| A18 8 | 38,94 | | 714,46 | 99,28 | 1555,52 | H.A. | 4,48 27,8 12,4 27 |
| A18 9 | 512,4 | | 8138,23 | 1358,47 | 10609,19 | H.A. | 0,14 0,07 0,01 0,06 |
| A19 0 | 16,23 | | 294,54 | 45,7 | 867,11 | H.A. | 69,3 85,3 71,6 74,1 |
| A19 1 | 57,62 | | 1095,62 | 144,64 | 6734,93 | H.A. | 55,3 65,0 68,3 48,6 |
| A19 2 | 1153,54 | | H.A. | 2332,92 | 9362,89 | H.A. | 0,18 0,08 0,10 0,02 |
| A19 3 | 23,8 | | 748,16 | 81,77 | 6806,9 | H.A. | 10,1 11,3 7,72 34,2 |

045973

| | | | | | | | |
|----------|--------|--|----------|--------|---------|------|------------------------------|
| A19 4 | 261,32 | | H.A. | 401,51 | H.A. | H.A. | 68,5 59,2 65,0 63,6 |
| A19 5 | 210,96 | | 11201,43 | 668,05 | H.A. | H.A. | 58,5 63,3 32,8 53,6 |
| A19 6 | 30,96 | | 1474,7 | 104,78 | H.A. | H.A. | |
| A19 7 | 34,25 | | 666,07 | 95,53 | 4125,97 | H.A. | 65,4 76,6 92,8 70,7 |
| A19 8 | 18,54 | | 372,95 | 53,28 | 1170,31 | H.A. | 68,2 61,4 65,1 39,2 |
| A19 9 | 80,8 | | 1420,53 | 162,14 | H.A. | H.A. | 23,7 28,3 25,5 8,0 |
| A20 0 | 11,23 | | 284,85 | 27,87 | 435,72 | H.A. | 71,9 83,1 73,9 78,1 |
| A20 1 | 117,7 | | 7086,36 | 282,88 | H.A. | H.A. | 39,1 35,4 26,5 32,8 |
| A20 2 | 56,59 | | 2052,14 | 175,52 | 2914,63 | H.A. | 55,0 50,8 38,3 13,3 |
| A20 3 | 14,76 | | 434,38 | 30,44 | 396,26 | H.A. | 80,3 78,7 77,9 83,4 |
| A20 4 | 58,42 | | 981,88 | 157,89 | 1487,11 | H.A. | 62,6 58,3 49,7 48,4 |
| A20 5 | 128,76 | | 1806,9 | 305,32 | 2362,23 | H.A. | 38,9 38,7 31,7 |

045973

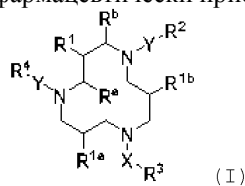
| | | | | | | | |
|----------|---------|--|--------|--------|---------|---------|------------------------------|
| | | | | | | | 37,2 |
| A20 6 | 17,37 | | 395,41 | 38,95 | 657,05 | H.A. | 84,3 80,5 65 54,7 |
| A20 7 | 7,93 | | 221,47 | 10,6 | 105,74 | H.A. | 84,3 98,8 63,0 62,7 |
| A20 8 | 343 | | H.A. | 615,95 | H.A. | H.A. | 51,8 68,9 37,5 23,3 |
| A20 9 | 326,73 | | H.A. | 672,98 | H.A. | H.A. | 31,8 44,7 45,7 22,6 |
| A21 0 | 202,76 | | H.A. | 446,86 | H.A. | H.A. | 76,0 54,6 55,4 47,4 |
| B1 | 423,7 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,02 0,01 0,02 0,04 |
| B2 | 1721,99 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,55 1,46 0,23 0,35 |
| B3 | 7382,27 | | H.A. | | 9441,64 | 12597,4 | 0,15 0,1 0,08 0,26 |
| B4 | H.A. | | H.A. | | H.A. | 16627,8 | 2,21 2,79 1,7 12,1 |
| B5 | 1497,99 | | H.A. | | H.A. | H.A. | 0,24 7,08 0,21 0,54 |

| | | | | | | | |
|-----|---------|--|---------|---------|---------|---------|------------------------------|
| B6 | 416,05 | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 81,8 13,2 4,57 7,66 |
| B7 | 6900,19 | | 24323 | | 6858,59 | 7481,69 | 1,47 0,58 0,04 0,03 |
| B8 | Н.А. | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 17,1 23,8 15,5 22,1 |
| B9 | 3642,93 | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 0,36 3,74 0,26 0,49 |
| B10 | 16476,4 | | Н.А. | 6923,68 | Н.А. | Н.А. | |
| B11 | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | Н.А. | Н.А. | |
| B12 | 5655,74 | | Н.А. | Н.А. | Н.А. | Н.А. | |
| B16 | 449,25 | | 13885 | 825,91 | Н.А. | Н.А. | 58,4 72,3 44,7 55,2 |
| B19 | 220,99 | | 15364,2 | | Н.А. | Н.А. | 13,5 15,7 0,98 9,46 |
| B20 | 794,07 | | Н.А. | | Н.А. | Н.А. | 3,41 11,1 1,73 5,43 |
| B21 | 3951,77 | | Н.А. | Н.А. | Н.А. | Н.А. | 0,16 0,06 0,03 0,17 |
| B22 | 31,31 | | 519,36 | 80,48 | 1648,2 | Н.А. | 8,31 10,1 1,77 1,77 |

*Н.А. обозначает, что IC₅₀ или EC₅₀ более 25 мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



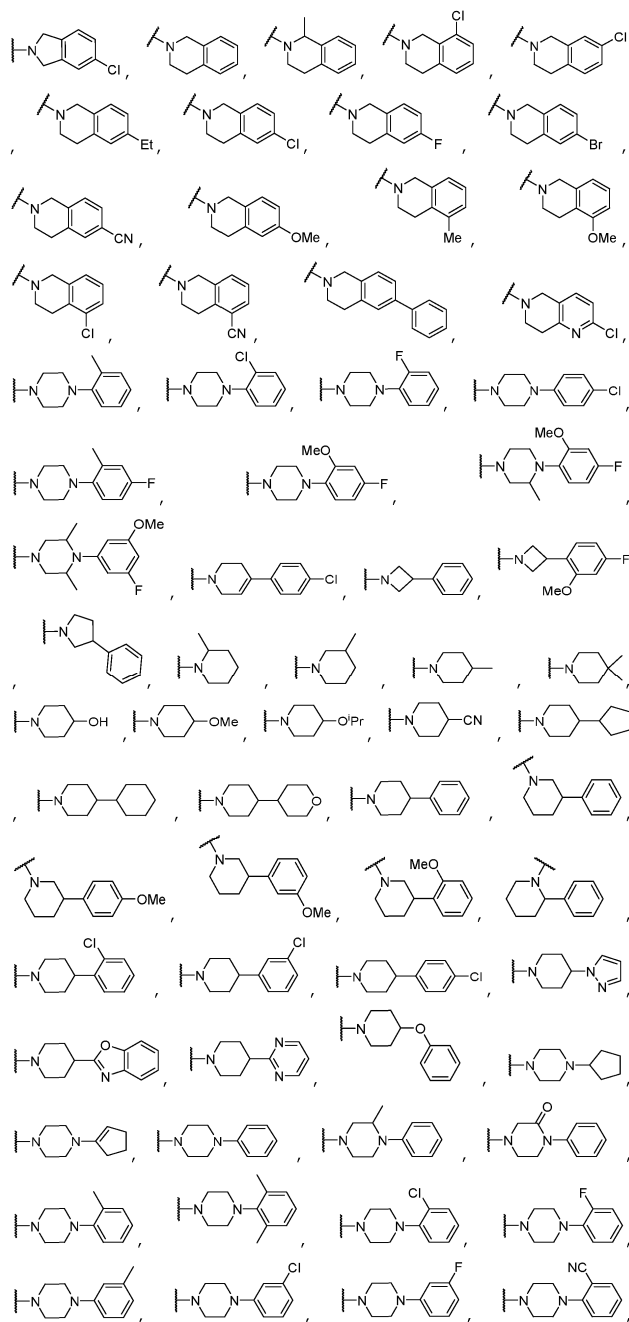
где каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил;

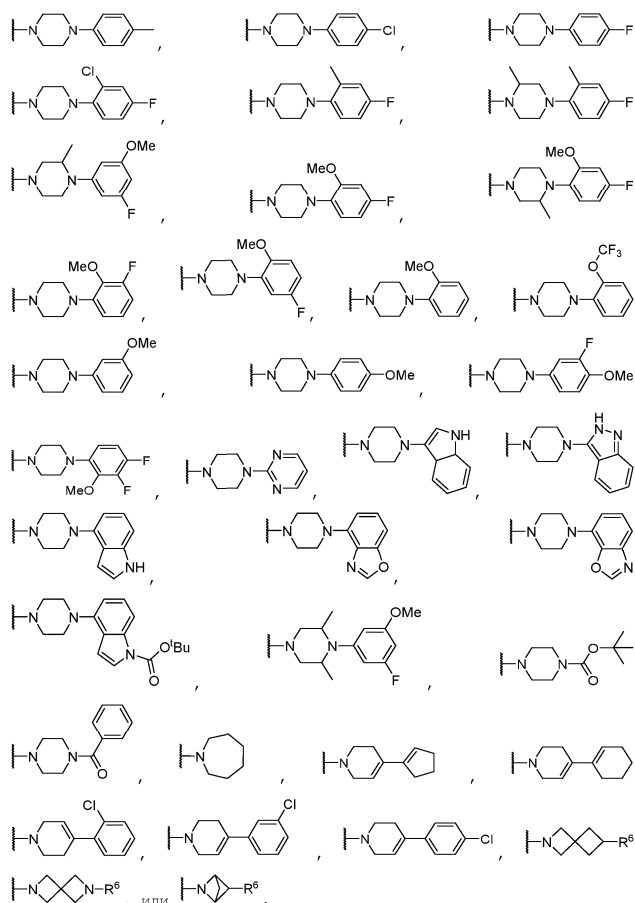
R¹ представляет собой H, OH, C₁₋₃алкил, ОС₁₋₃алкил или =CH₂ или R¹ совместно с атомом в кольце,

к которому он присоединен, образует или ;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил;

R² представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиранил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил или тетрагидропиридинил или R² имеет структуру:





где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил, необязательно замещенный одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и CN;

R^3 представляет собой циклопропил, циклобутил, 3,3-дифторциклобутил, 4,4-диметилциклогексил, 4-фторциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, тетрагидропиранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, фуранил, тиофенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридилил, пиразинил или пиримидинил;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, $C(O)N(R^N)_2$ и $N(R^N)_2$, и каждый R^N независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

X представляет собой C_{1-3} алкилен;

Y представляет собой SO или SO_2 .

2. Соединение или соль по п.1, отличающееся тем, что каждый Y представляет собой SO.
3. Соединение или соль по п.1, отличающееся тем, что каждый Y представляет собой SO_2 .
4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^a представляет собой H.
5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^a представляет собой C_{1-3} алкил.
6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что R^a представляет собой CH_3 .
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^b представляет собой H.
8. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^b представляет собой C_{1-3} алкил.
9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что R^a представляет собой CH_3 .
10. Соединение или соль по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H или OH.
11. Соединение или соль по п.10, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H.
12. Соединение или соль по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{1-3} алкил или OC_{1-3} алкил.
13. Соединение или соль по п.12, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CH_3 или OCH_3 .
14. Соединение или соль по п.13, отличающееся тем, что R^1 представляет собой CH_3 и имеет S-стереохимию.
15. Соединение или соль по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^1 совместно с атомом в

кольце, к которому он присоединен, образует или

16. Соединение или соль по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $=CH_2$.

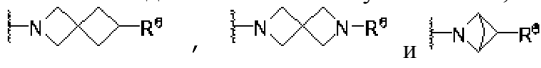
17. Соединение или соль по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что каждый из R^{1a} и R^{1b} пред-

ставляет собой H.

18. Соединение или соль по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой C_{1-3} алкил.

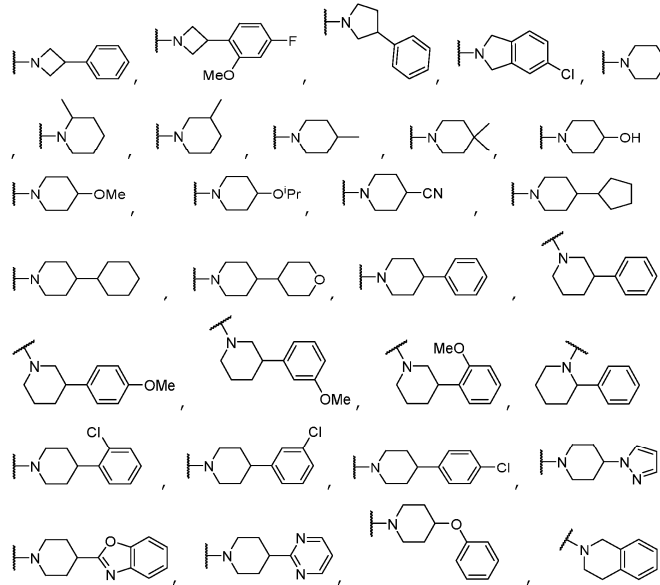
19. Соединение или соль по п.18, отличающееся тем, что каждый из R^{1a} и R^{1b} представляет собой CH_3 .

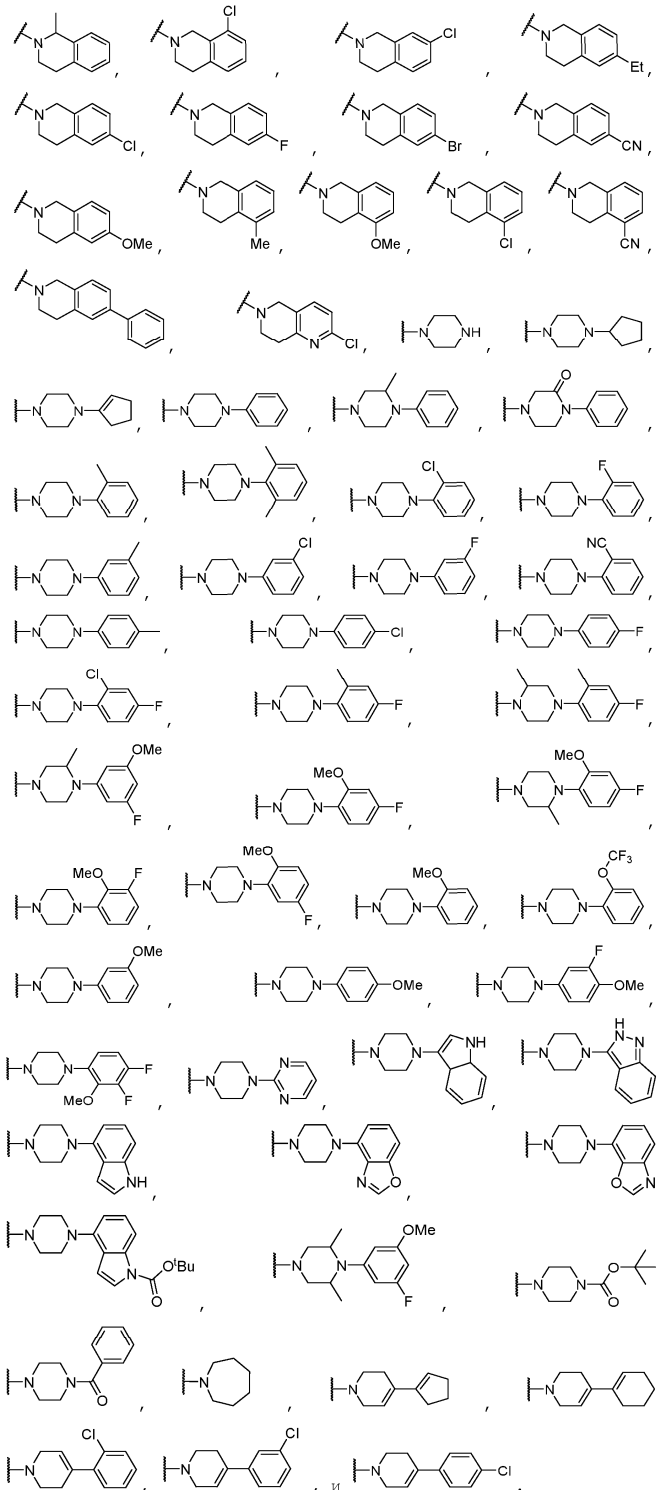
20. Соединение или соль по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что R^2 содержит оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиранил, пиперидинил, пиперазинил, азепанил, морфолинил или тетрагидропиридинил.

21. Соединение по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из , и R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил или фенил.

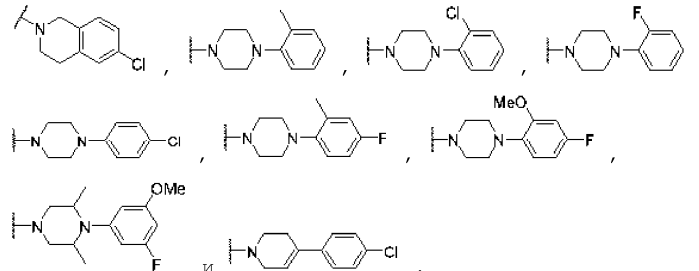
22. Соединение по п.21, отличающийся тем, что R^6 представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и CN.

23. Соединение или соль по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из:





24. Соединение или соль по п.23, отличающееся тем, что R^2 выбран из группы, состоящей из:

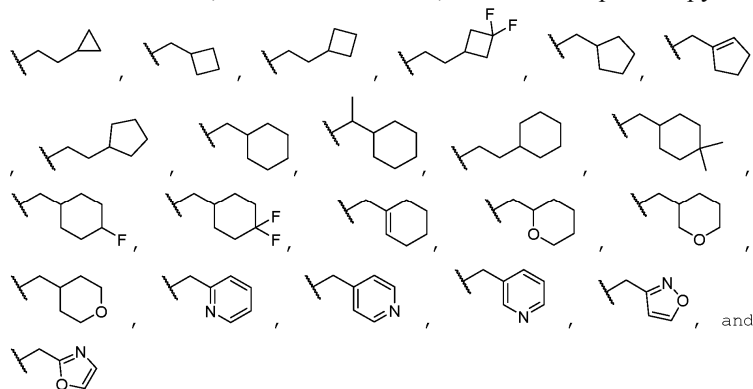


25. Соединение или соль по любому из пп.1-24, отличающееся тем, что X представляет собой CH_2 , CH_2CH_2 или $CH(CH_3)$.

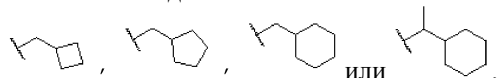
26. Соединение или соль по п.25, отличающееся тем, что R^3 содержит циклопропил, циклобутил,

циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, тетрагидропиранил, фенил, пирролил, пиазолил, имидазолил, тетразолил, фуранил, тиофенил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, пиридинил, пиазинил или пиаимидинил.

27. Соединение или соль по п.26, отличающееся тем, что X-R³ выбран из группы, состоящей из:



28. Соединение или соль по п.27, отличающееся тем, что X-R³ представляет собой

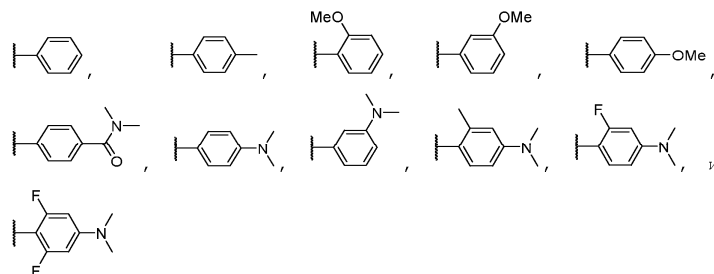


29. Соединение или соль по п.28, отличающееся тем, что X-R³ представляет собой



30. Соединение или соль по любому из пп.1-29, отличающееся тем, что R⁴ содержит C₆₋₁₀арил или C₂₋₉гетероарил и R⁴ необязательно замещен одной-тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C(O)N(R^N)₂ и N(R^N)₂, и каждый R^N независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил.

31. Соединение или соль по любому из пп.1-29, отличающееся тем, что R⁴ выбран из группы, состоящей из:



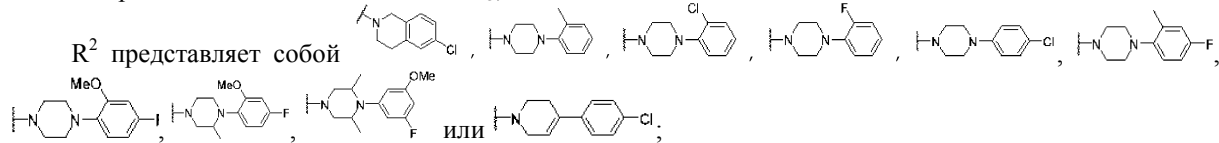
32. Соединение или соль по п.31, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой

33. Соединение или соль по п.1, отличающееся тем, что

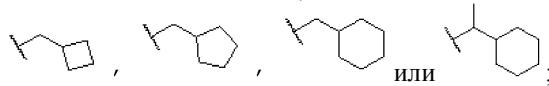
каждый R^a, R^b, R^{1a} и R^{1b} представляет собой H;

R¹ представляет собой =CH₂ или CH₃;

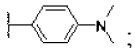
R² представляет собой



X-R³ представляет собой



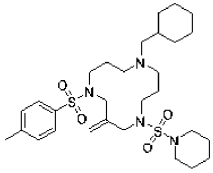
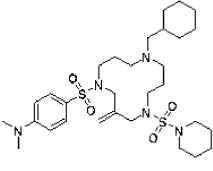
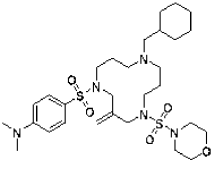
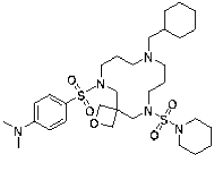
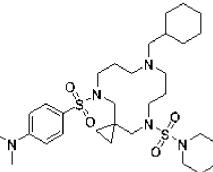
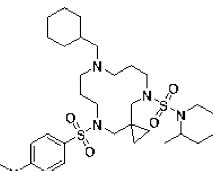
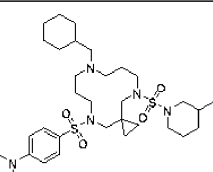
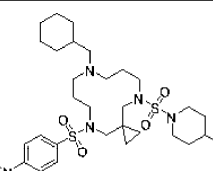
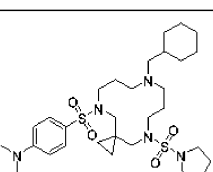
R⁴ представляет собой



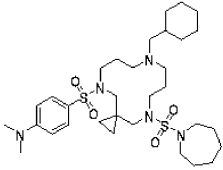
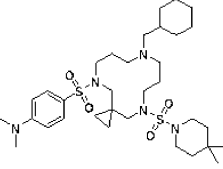
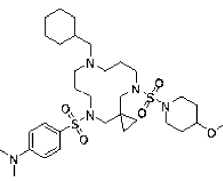
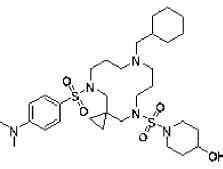
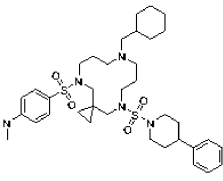
каждый Y представляет собой SO₂.

34. Соединение или соль по любому из пп.1-33, отличающееся тем, что R¹ имеет (S)-конфигурацию.

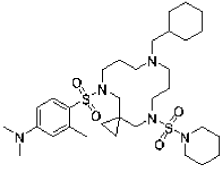
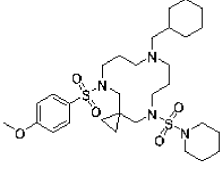
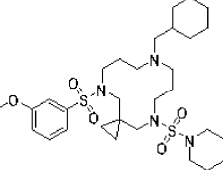
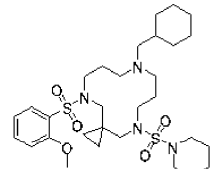
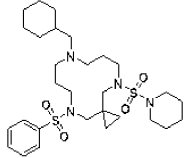
35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль:

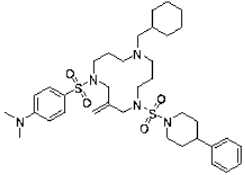
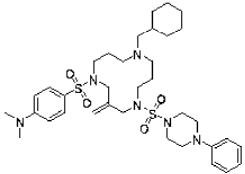
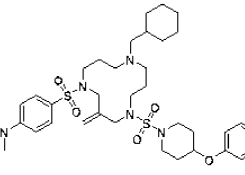
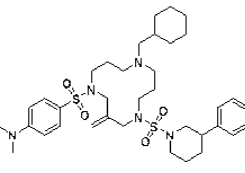
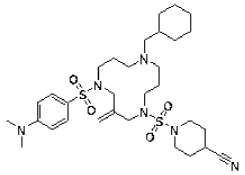
| № | Структура |
|-----|---|
| A5 |  |
| A13 |  |
| A15 |  |
| A17 |  |
| A19 |  |
| A20 |  |
| A21 |  |
| A22 |  |
| A23 |  |

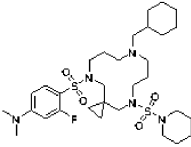
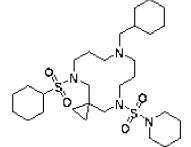
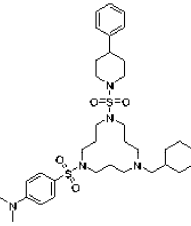
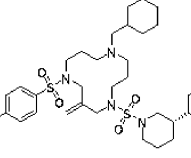
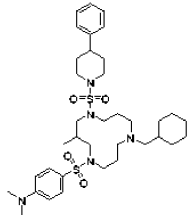
045973

| | |
|-----|--|
| A25 |  |
| A26 |  |
| A27 |  |
| A28 |  |
| A29 |  |

045973

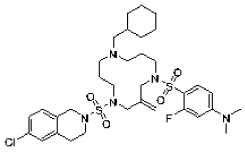
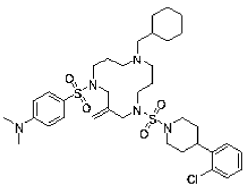
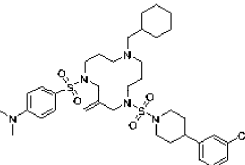
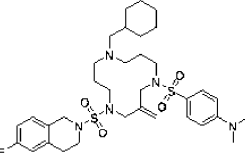
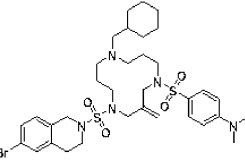
| | |
|-----|---|
| A30 |  |
| A31 |  |
| A32 |  |
| A33 |  |
| A34 |  |

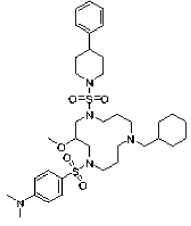
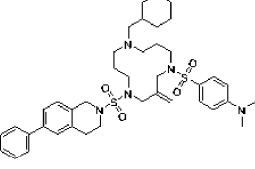
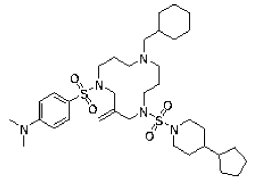
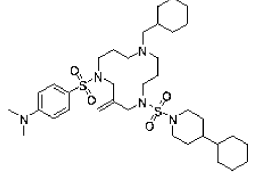
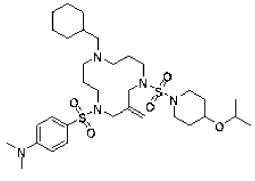
| | |
|-----|--|
| A35 |  |
| A36 |  |
| A37 |  |
| A38 |  |
| A39 |  |

| | |
|-----|--|
| A40 |  |
| A41 |  |
| A42 |  |
| A43 |  |
| A44 |  |

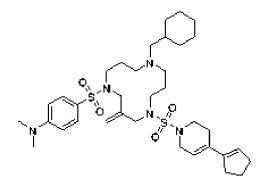
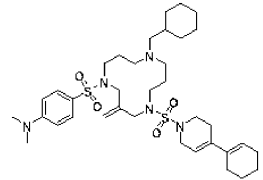
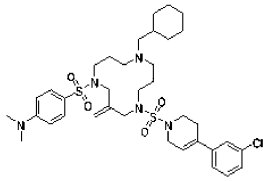
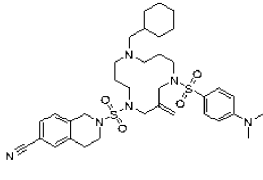
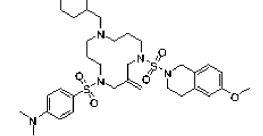
| | |
|-----|--|
| A46 | |
| A47 | |
| A48 | |
| A49 | |
| A50 | |
| A51 | |
| A52 | |
| A53 | |
| A54 | |
| A55 | |

045973

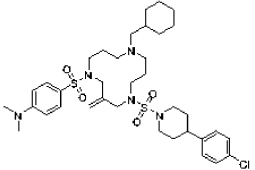
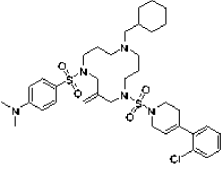
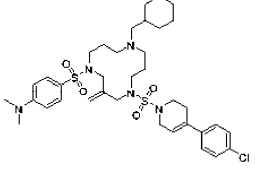
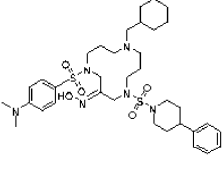
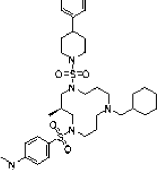
| | |
|-----|--|
| A56 |  |
| A57 |  |
| A58 |  |
| A59 |  |
| A60 |  |

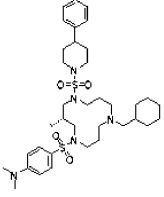
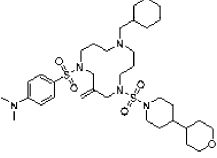
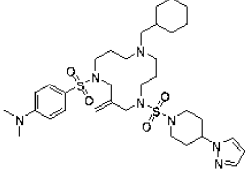
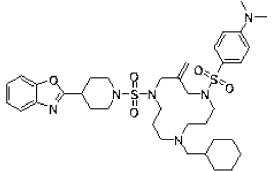
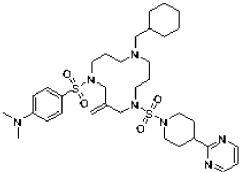
| | |
|-----|---|
| A61 |  |
| A63 |  |
| A64 |  |
| A65 |  |
| A66 |  |

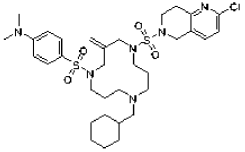
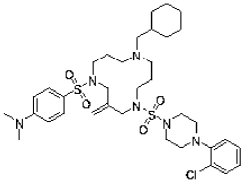
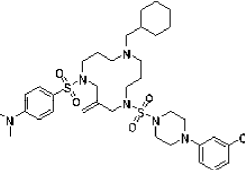
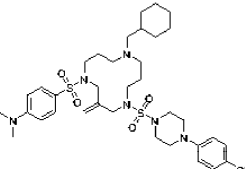
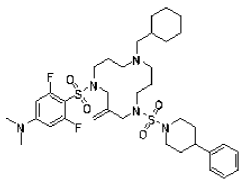
045973

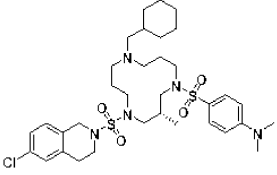
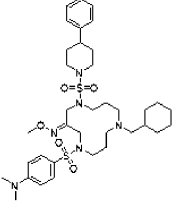
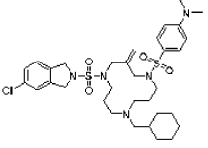
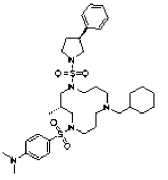
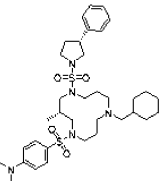
| | |
|-----|---|
| A67 |  |
| A68 |  |
| A69 |  |
| A70 |  |
| A71 |  |

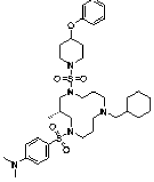
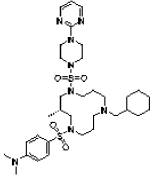
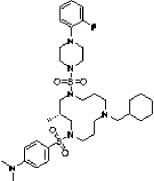
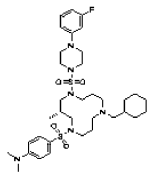
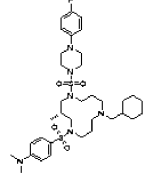
045973

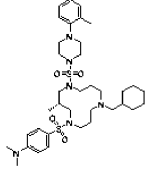
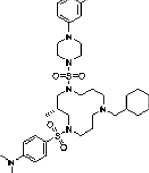
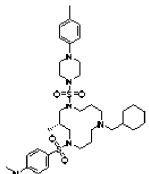
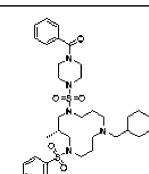
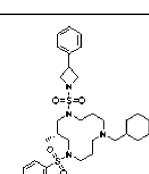
| | |
|-----|---|
| A72 |  |
| A73 |  |
| A74 |  |
| A75 |  |
| A76 |  |

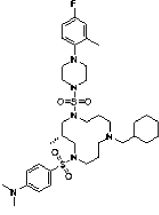
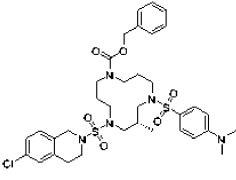
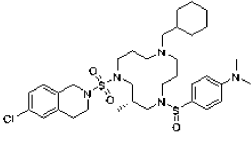
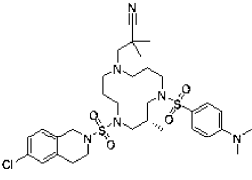
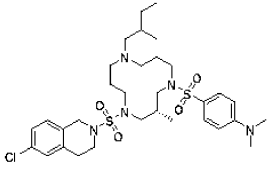
| | |
|-----|---|
| A77 |  |
| A78 |  |
| A79 |  |
| A80 |  |
| A81 |  |

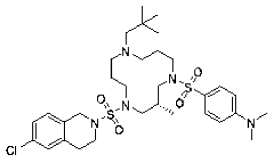
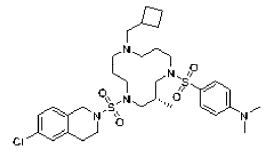
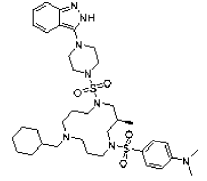
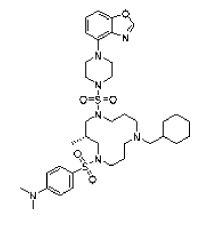
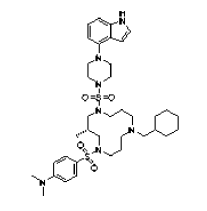
| | |
|-----|--|
| A82 |  |
| A83 |  |
| A84 |  |
| A85 |  |
| A86 |  |

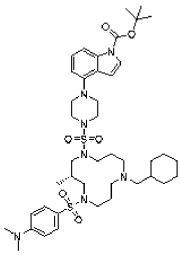
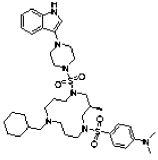
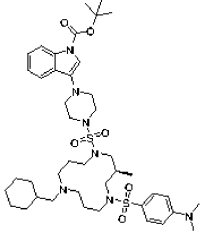
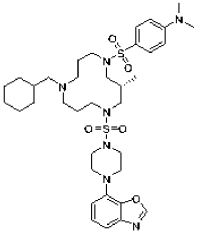
| | |
|-----|---|
| A87 |  |
| A88 |  |
| A89 |  |
| A90 |  |
| A91 |  |

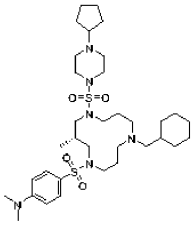
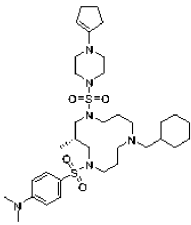
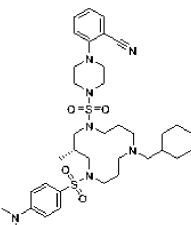
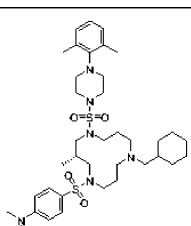
| | |
|-----|---|
| A92 |  |
| A93 |  |
| A94 |  |
| A95 |  |
| A96 |  |

| | |
|------|---|
| A97 |  |
| A98 |  |
| A99 |  |
| A100 |  |
| A101 |  |

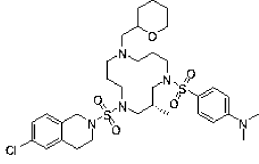
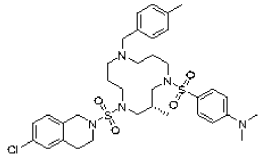
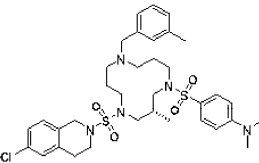
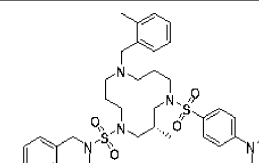
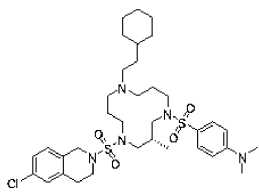
| | |
|------|--|
| A102 |  |
| A013 |  |
| A104 |  |
| A105 |  |
| A106 |  |

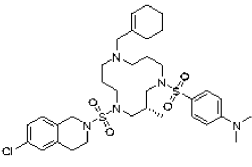
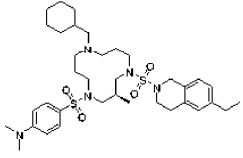
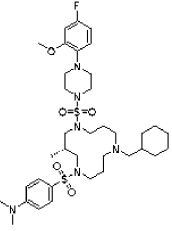
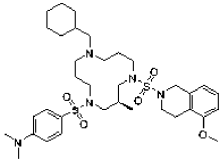
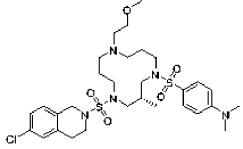
| | |
|------|--|
| A107 |  |
| A108 |  |
| A109 |  |
| A110 |  |
| A111 |  |

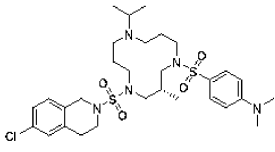
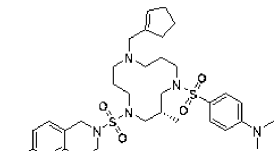
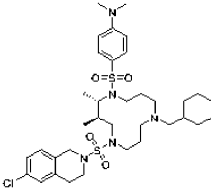
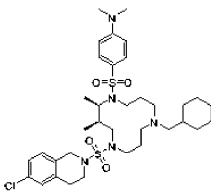
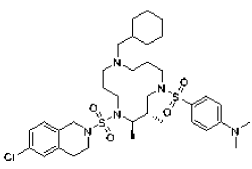
| | |
|------|--|
| A112 |  |
| A113 |  |
| A114 |  |
| A115 |  |

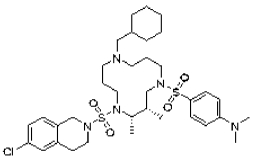
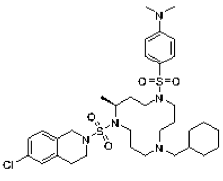
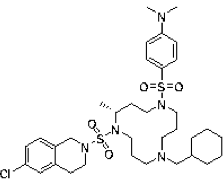
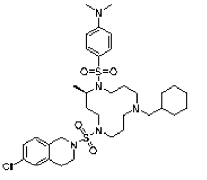
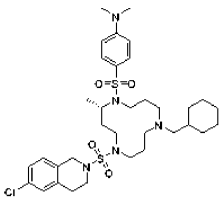
| | |
|------|--|
| A116 |  |
| A117 |  |
| A118 |  |
| A119 |  |

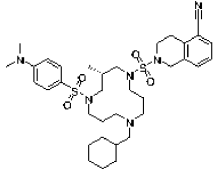
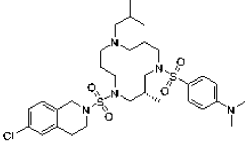
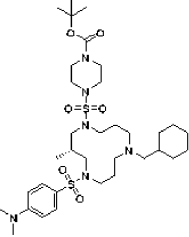
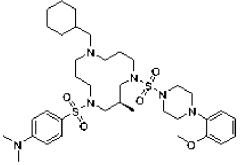
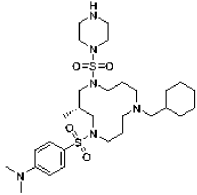
| | |
|------|--|
| A120 | |
| A121 | |
| A122 | |
| A123 | |
| A124 | |
| A125 | |
| A126 | |
| A127 | |
| A128 | |
| A129 | |

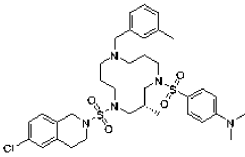
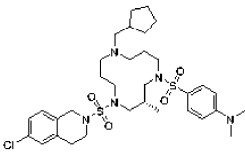
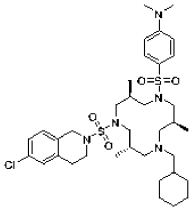
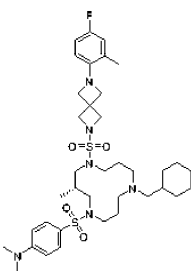
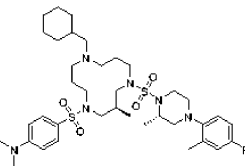
| | |
|------|--|
| A130 |  |
| A131 |  |
| A132 |  |
| A133 |  |
| A134 |  |

| | |
|------|---|
| A135 |  |
| A136 |  |
| A137 |  |
| A138 |  |
| A140 |  |

| | |
|------|--|
| A141 |  |
| A142 |  |
| A143 |  |
| A144 |  |
| A145 |  |

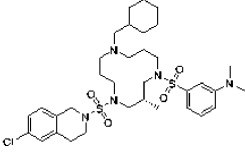
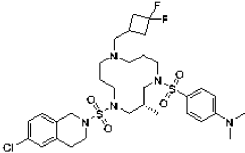
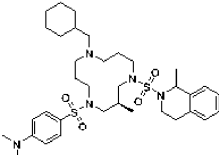
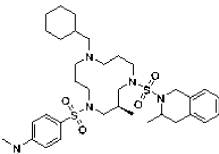
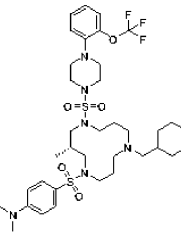
| | |
|------|--|
| A146 |  |
| A147 |  |
| A148 |  |
| A149 |  |
| A150 |  |

| | |
|------|---|
| A151 |  |
| A152 |  |
| A153 |  |
| A154 |  |
| A155 |  |

| | |
|------|---|
| A156 |  |
| A157 |  |
| A160 |  |
| A161 |  |
| A162 |  |

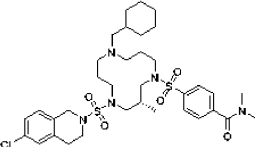
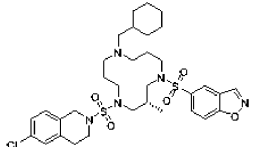
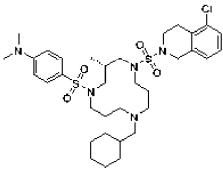
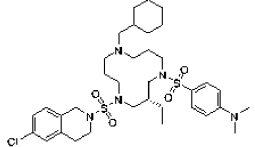
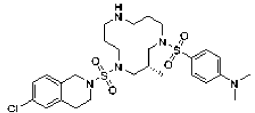
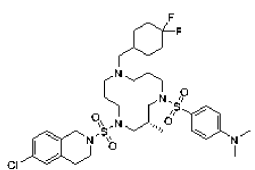
| | |
|------|--|
| A163 | |
| A164 | |
| A165 | |
| A166 | |
| A167 | |

045973

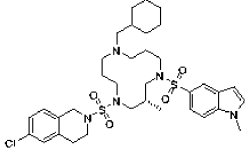
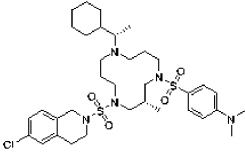
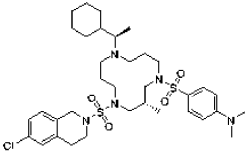
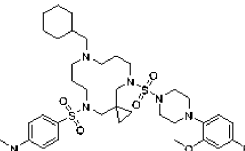
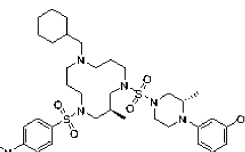
| | |
|------|--|
| A168 |  |
| A169 |  |
| A170 |  |
| A172 |  |
| A173 |  |

045973

| | |
|------|--|
| A174 | |
| A175 | |
| A176 | |
| A177 | |
| A178 | |

| | |
|------|---|
| A179 |  |
| A180 |  |
| A181 |  |
| A182 |  |
| A183 |  |
| A185 |  |

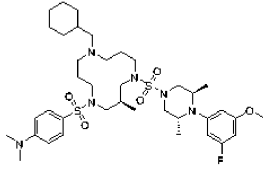
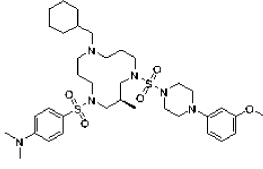
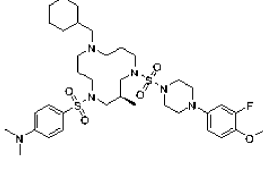
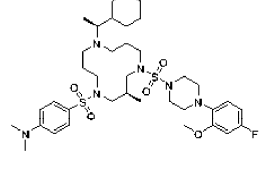
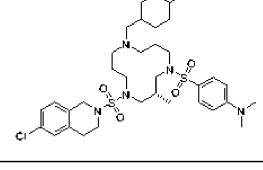
045973

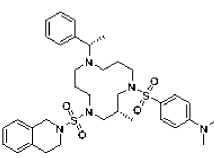
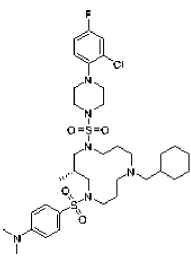
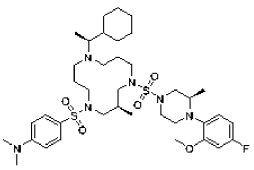
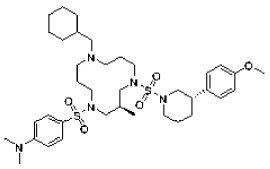
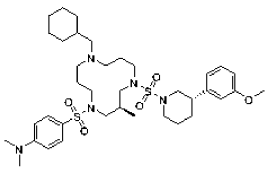
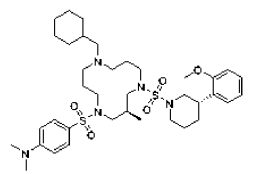
| | |
|------|--|
| A188 |  |
| A190 |  |
| A191 |  |
| A193 |  |
| A194 |  |

045973

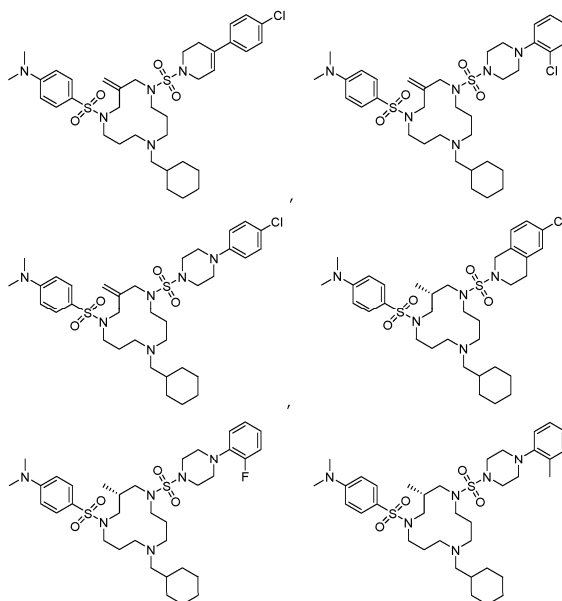
| | |
|------|--|
| A195 | |
| A196 | |
| A197 | |
| A198 | |
| A199 | |

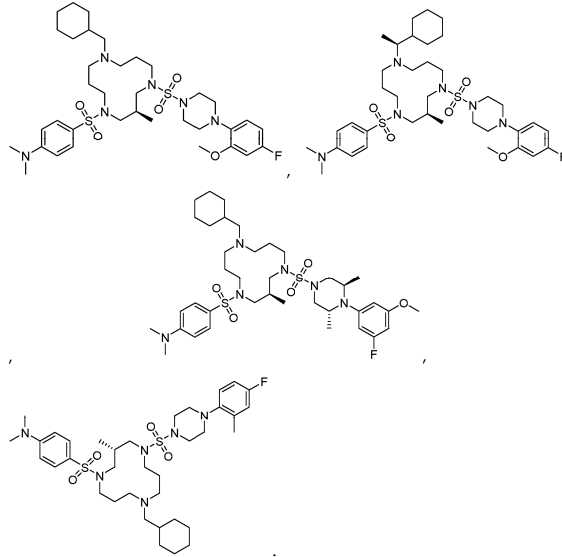
045973

| | |
|------|--|
| A200 |  |
| A201 |  |
| A202 |  |
| A203 |  |
| A204 |  |

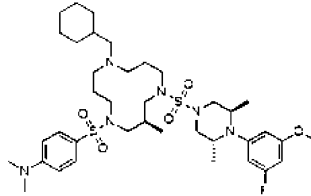
| | |
|------|--|
| A205 |  |
| A206 |  |
| A207 |  |
| A208 |  |
| A209 |  |
| A210 |  |

36. Соединение или соль по п.35, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

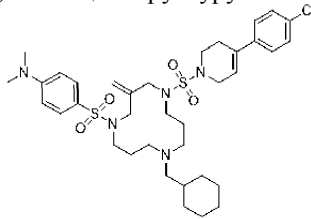




37. Соединение или соль по п.36, имеющее структуру



38. Соединение или соль по п.36, имеющее структуру



39. Соединение или соль по п.36, имеющее структуру

