

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046009

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.01.31

(21) Номер заявки

202192032

(22) Дата подачи заявки

2020.04.17

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ N-АЦИЛ-{4-[(4-АРИЛ-ФЕНИЛ)СУЛЬФОНИЛМЕТИЛ]ПИПЕРИДИНА}
И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 1905520.1

(32) 2019.04.18

(33) GB

(43) 2022.03.10

(86) PCT/EP2020/060879

(87) WO 2020/212581 2020.10.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МОДЕРН БИОСАЙЕНСЕС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

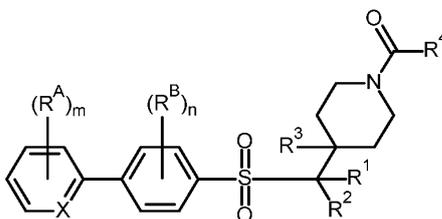
Пейтел Лиза, Смит Стивен Аллан,
Коллингвуд Стивен Пол (GB)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2008061016
WO-A1-0170690
WO-A1-2010032009
WO-A1-2014207445
WO-A1-2016097001
WO-A1-2014135495

(57) Изобретение относится к области терапевтических соединений. Более конкретно, изобретение относится к соединениям N-ацил-{4-[(4-арил-фенил)сульфонилметил]пиперидина} следующей формулы или их фармацевтически приемлемым солям:



Указанные соединения полезны при лечении расстройств, включая, например, расстройство, связанное с изменениями клеточного метаболизма, аутоиммунное/воспалительное расстройство, воспалительный артрит, псориаз, системный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, рассеянный склероз, атеросклероз, волчаночный нефрит, гнойный гидраденит и фиброз легких. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, например, в терапии.

B1

046009

046009

B1

Родственные заявки

Данная заявка связана с заявкой на патент Соединенного Королевства (Великобритания) № 1905520.1, дата подачи 18 апреля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

В целом настоящее изобретение относится к области терапевтических соединений. Более конкретно, настоящее изобретение относится к некоторым соединениям N-ацил-{4-[(4-арилфенил)сульфонилметил]пиперидина} (в целом обозначенным в настоящем документе как NASMP-соединения), которые полезны, например, при лечении расстройств (например, заболеваний), включая, например, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, эозинофильный лейкоз, глиобластому, меланому, рак яичника, резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, псориаз, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), гнойный гидраденит, аутоиммунный гепатит и т.д. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений и композиций, например, в терапии.

Уровень техники

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

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

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

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

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

Клеточный метаболизм.

Клеточный метаболизм - это набор сложных последовательностей биохимических реакций, которые происходят в клетках живых организмов для поддержания жизни. Каждая последовательность реакций известна как метаболический путь, и эти пути действуют согласованно, обеспечивая энергию, синтез новых молекул, а также разрушение и удаление других молекул внутри клетки. Один из ключевых метаболических путей известен как окислительное фосфорилирование, процесс, при котором образуется энергия в форме аденозинтрифосфата (АТФ) за счет переноса электронов при помощи носителей, известных как электрон-транспортные комплексы. Другие примеры метаболических путей включают гликолиз - процесс расщепления глюкозы с высвобождением АТФ, и бета-окисление - процесс расщепления жирных кислот.

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

градиент во внутренней митохондриальной мембране. Протоны возвращаются в митохондриальный матрикс через АТФ-синтазу, и этот процесс связан с синтезом АТФ. Всего на 1 моль глюкозы образуется 36 моль АТФ.

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

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

Хроническое воспалительное заболевание.

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

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

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

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

Ревматоидный артрит и связанные с ним аутоиммунные/воспалительные заболевания.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное расстройство, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной выстилки нескольких суставов в сочетании с прогрессирующей деградацией суставов. РА обычно поражает суставы запястья и кистей рук, а также может поражать локти, плечи, бедра, шею и колени, что приводит к сильной боли и инвалидности (см., например, Scott et al.,

2010). По оценкам проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "Глобальное бремя болезней" за 2010 г. (Global Burden of Disease, 2010), 23,7 млн человек страдают РА, причем заболеваемость растет из-за связи между этим состоянием и возрастом.

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

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

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

Роль иммунного метаболизма при РА.

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

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

Некоторые метаболические изменения в клетках, которые участвуют в воспалении, наблюдаются в иммунных клетках при РА (см., например, Weyand et al., 2017a). Хроническая стимуляция и синовиальное микроокружение изменяют метаболизм Т-клеток и макрофагов при РА. Например, Т-клетки пациентов с РА демонстрируют сниженную экспрессию 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), фермента, участвующего в генерации АТФ и аутофагии (см., например, Yang et al., 2013), в то время как макрофаги пациентов с РА производят более высокие уровни АТФ, чем клетки здоровых ин-

дивидуумов (см., например, Weyand et al., 2017b). Помимо непосредственных изменений в клетках, гипоксическая среда в синовиальной оболочке при РА (см., например, Fearon et al., 2016) создает хроническую гиперполяризацию митохондрий, что также наблюдается при системной красной волчанке (СКВ) и в фибробластоподобных синовиоцитах пациентов с РА; наблюдается переход к гликолизу по сравнению с клетками, находящимися в невоспалительных условиях (см., например, Garcia-Carbonnel et al., 2016). Таким образом, весьма перспективными являются агенты, которые модулируют АТФ или изменяют метаболизм иммунных клеток, так как они могут быть полезны при лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как РА, СКВ, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), псориаз и атеросклероз.

Клеточный метаболизм и рак.

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

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

Следовательно, изменения клеточного и митохондриального метаболизма имеют решающее значение для роста и распространения опухолей. Действительно, митохондриальный биогенез и связанное с ним увеличение окислительного фосфорилирования, как было показано, способствуют метастазированию опухоли (см., например, LeBleu et al., 2014); при этом снижение окислительного фосфорилирования было предложено как средство для оказания нацеленного воздействия на раковые стволовые клетки (см., например, Fiorillo et al., 2016). Данные также показывают, что воздействие, нацеленное на компоненты митохондриальной электрон-транспортной цепи, может иметь противораковые эффекты. Например, ингибирование комплекса I антидиабетическим метформином подавляет онкогенез (см., например, Evans et al., 2005; Pollak et al., 2014; Wheaton et al., 2014; Bridges et al., 2014), в то время как новые маломолекулярные ингибиторы транспорта электронов также проявляют противоопухолевую активность в моделях с ксенотрансплантатом рака (см., например, Ellinghaus et al., 2013). Таким образом, изменение клеточного метаболизма становится средством предотвращения роста и прогрессирования рака, а также преодоления устойчивости к химиотерапии и предотвращения метастазирования.

Остеоиммунная система и костные расстройства.

Термин "остеоиммунная система" обозначает комбинированное и взаимосвязанное взаимодействие между иммунной и костной системами.

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

Клетки как врожденной, так и адаптивной иммунной системы оказывают влияние на остеокласты и остеобласты через множество медиаторов клеточной поверхности и секретируемых медиаторов (см., например, Takayanagi, 2009). Активация рецептора RANKL (RANK) на предшественниках остеокластов запускает каскад транскрипционных изменений, что приводит к образованию остеокластов и экспрессии того, что необходимо для резорбции кости, включая молекулы, необходимые для прикрепления к кости, секреции кислоты и протеолиза. Многие факторы транскрипции, важные для дифференцировки остеокластов, являются ключевыми регуляторами иммунных ответов, например, NFκB и ядерный фактор активированных Т-клеток c1 (NFATc1), и этот процесс также усиливается факторами, участвующими в воспалении, такими как TNFα и IL-6.

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

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

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

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

Остеоиммунная система и рак.

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

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

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

Помимо роли RANKL в развитии рака, появляется все больше доказательств того, что активация NF κ B через молекулы, такие как TNF α , может играть важную роль в стимулировании и прогрессировании как гематологических злокачественных новообразований, таких как миелома и лимфомы, так и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, предстательной железы и легкого (см., например, Vaud et al., 2009). Также растет понимание роли и значения воспаления и остеоиммунной системы в развитии рака и в развитии устойчивости к лучевой терапии и химиотерапевтическим агентам. Кроме того, было высказано предположение, что воспаление на самом деле является одним из основных признаков рака (см., например, Mantovani, 2009). Таким образом, повышение эффективности противоракового лечения путем предотвращения активации NF κ B является многообещающей стратегией для улучшения существующих терапевтических режимов и исследуется в настоящее время, особенно для лечения множественной миеломы.

Дефекты нормальных путей апоптоза также участвуют в развитии и прогрессировании роста опухолевых клеток, а также в воспалении. Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) играет ключевую

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

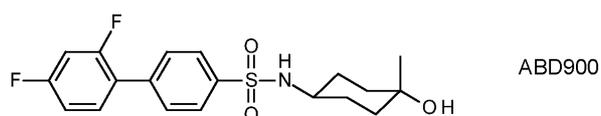
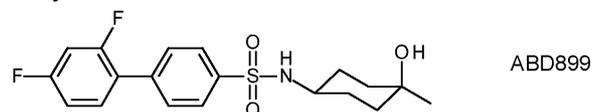
Агенты, которые модулируют клеточный и иммунный метаболизм, предотвращают воспаление и модифицируют остеоиммунную систему

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

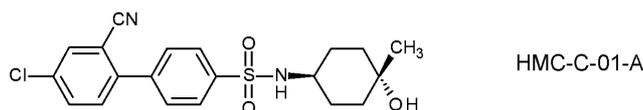
Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что это действие может осуществляться посредством механизма, который включает модуляцию клеточного и иммунного метаболизма клеток за счет снижения клеточного АТФ с последующим воздействием на передачу воспалительных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

Известные соединения.

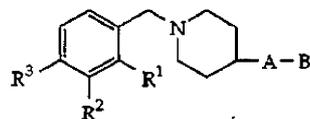
В документе Greig et al., 2010a, описаны некоторые амиды бифенил-4-сульфоновой кислоты для лечения воспаления и/или разрушения суставов и/или потери костной массы; расстройств, опосредованных чрезмерной и/или несоответствующей и/или длительной активацией иммунной системы; воспалительных и аутоиммунных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



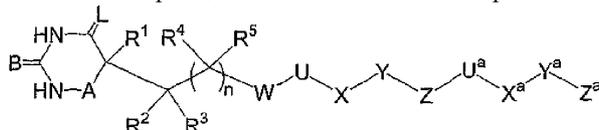
В документах Patel et al., 2014; и Patel et al., 2016 описаны некоторые замещенные соединения N-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-4-фенилбензолсульфонамида и N-(4-гидрокси-4-метил-циклогексил)-4-(2-пиридил)бензолсульфонамида (например, НМС-С-01, показанный ниже) для лечения воспаления и/или разрушения суставов и/или потери костной массы; расстройств, опосредованных чрезмерной и/или несоответствующей и/или длительной активацией иммунной системы; воспалительных и аутоиммунных расстройств, например, ревматоидного артрита; псориаза; псориазического артрита; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); астмы; атеросклероза; воспалительного заболевания кишечника; анкилозирующего спондилита; рассеянного склероза; системной красной волчанки; синдрома Шегрена; расстройства, связанного с потерей костной массы, такого как потеря костной массы, ассоциированная с чрезмерной активностью остеокластов при ревматоидном артрите, остеопорозе, заболевании костей, связанном с раком, или болезни Педжета; рака, такого как гематологическая злокачественная опухоль, такая как множественная миелома, лейкоз или лимфома, или солидная раковая опухоль, такая как рак мочевого пузыря, рак груди (у женщин и/или у мужчин), рак толстой кишки, почечно-клеточная карцинома, рак почки, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак предстательной железы, рак мозга, рак кожи, рак щитовидной железы, базальноклеточная амелобластома или меланома; расстройства, связанного с фиброзом, такого как системный склероз или склеродермия; или редкого васкулита, такого как болезнь Бехчета.



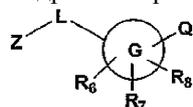
В документе Riemer et al., 1996 описаны некоторые производные бензилпиперидина следующей формулы, которые предположительно полезны при лечении психотических расстройств, вызванных повреждением дофаминовой системы.



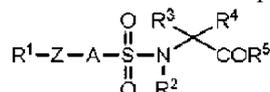
В документе Duan et al., 2003 описаны некоторые производные барбитуровой кислоты следующей формулы, которые предположительно пригодны в качестве ингибиторов TACE.



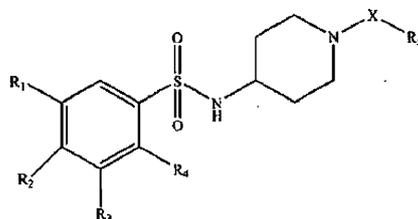
В документе Li et al., 2006 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно являются ингибиторами 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа I (11 β -HSD1).



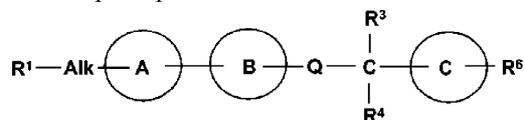
В документе Hayashi et al., 2007 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно пригодны в качестве селективных ингибиторов MMP-13.



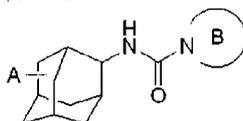
В работе Moore et al., 2008 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно пригодны в качестве модуляторов секретируемого связанного с ожогом белка-1 для лечения остеопороза, артрита, ХОБЛ и т.д.



В документе Fang et al., 2008 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно полезны при лечении метаболических расстройств, таких как сахарный диабет (тип I и тип II), ожирения и связанных с ними расстройств.

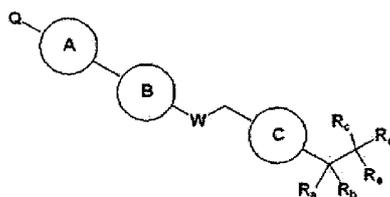


В документе Horiuchi et al., 2009 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно полезны при лечении диабета.

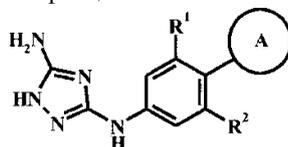


В документе Lack et al., 2011 описаны определенные соединения (см. табл. 1 на с. 8566), которые предположительно пригодны в качестве ингибиторов андрогеновых рецепторов для лечения рака предстательной железы.

В документе Lee et al., 2003 описаны некоторые производные пиперидина следующей формулы, которые предположительно пригодны в качестве агонистов GPR119.



В документе Bilotta et al., 2014 описаны некоторые соединения следующей формулы, которые предположительно полезны при лечении инфекции ВГС.



Новые соединения с улучшенными свойствами.

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

Например, как продемонстрировано данными, представленными в настоящем документе, родственные сульфонамидные соединения (например, эталонное соединение НМС-С-01-А) служат источником биарилсульфонамидного метаболита (например, МЕТ-001), который имеет длительный период полувыведения и поэтому сохраняется в кровотоке. Этот биарилсульфонамидный метаболит может индуцировать метаболизм у крыс, что усложняет оценку токсичности у грызунов и, в свою очередь, может повлиять на применимость указанных соединений у человека. Следовательно, соединения с более низкой склонностью к образованию биарилсульфонамидного метаболита имеют более высокую потенциальную пригодность для применения у человека.

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

Кроме того, описанные в настоящем документе соединения NASMP обладают другими полезными свойствами, аналогичными свойствам родственных сульфонамидных соединений, а часто лучше, включая, например, улучшенный метаболизм и растворимость.

Если предполагается, что лекарственное средство будет иметь клиническое применение, оно должно иметь подходящий фармакокинетический профиль. Лекарственное средство должно демонстрировать адекватную абсорбцию, чтобы можно было вводить дозу человеку на уровнях, подходящих для воздействия на терапевтическую цель. Растворимость является ключевым фактором, стимулирующим всасывание соединений в кровоток из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, лекарственное средство должно иметь адекватный профиль распределения и метаболизма, чтобы обеспечить возможность введения препарата через равные промежутки времени, например, один или два раза в сутки.

Соединения NASMP, описанные в настоящем документе, обладают хорошей растворимостью и, таким образом, имеют хорошую тенденцию к абсорбции из желудочно-кишечного тракта.

Описанные в настоящем документе соединения NASMP также демонстрируют значительные преимущества, выражающиеся в их метаболической стабильности *in vitro* своему метаболическому профилю *in vitro* и пониженной склонности соединений к образованию сульфонамидного метаболита, действующего как индуктор метаболизма, например, подобного МЕТ-001.

Оптимизация метаболических и фармакокинетических свойств (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение - ADME) лекарственного средства является научно-производственным лимитирующим фактором, представляющим такую же проблему и имеющим такую же важность, как оптимизация фармакодинамических свойств (воздействие лекарственного средства на организм) и безопасности (нежелательные явления). Описанные в настоящем документе соединения NASMP обеспечивают существенные преимущества в качестве терапевтических агентов для перорального введения (по сравнению с известными соединениями) за счет улучшения их метаболических и фармакокинетических свойств с незначительной потерей активности в отношении биологической мишени или без такой потери.

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

Раскрытие сущности изобретения

Один аспект настоящего изобретения относится к некоторым замещенным соединениям N-ацил-{4-[(4-арил-фенил)сульфонилметил]пиперидина} (в целом обозначенным в настоящем документе как со-

единения NASMP), как описано в настоящем документе.

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

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

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения NASMP, как описано в настоящем документе, для лечения организма человека или животного посредством терапии, например, для лечения расстройства (например, заболевания), описанного в настоящем документе.

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

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

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

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для соединения согласно изобретению NASMP-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки при введении через желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

На фиг. 2 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения CHMSA-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки при введении через желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

На фиг. 3 представлен график зависимости среднего индекса артрита от времени (день введения дозы) для контрольного образца CHMSA-03-A в дозе 10 мг/кг/сутки при введении через желудочный зонд (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

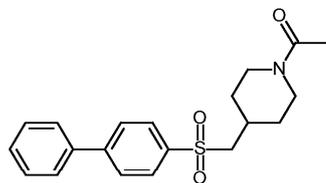
На фиг. 4 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения ABD899 в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки), контроля (темные круглые метки) и положительного контроля, зарегистрированного для продажи лекарственного средства этанерцепт (треугольные метки).

На фиг. 5 представлен график зависимости индекса артрита от времени (день введения дозы) для эталонного соединения НМС-С-01-A в дозе 10 мг/кг/сутки (светлые круглые метки) и контроля (темные круглые метки).

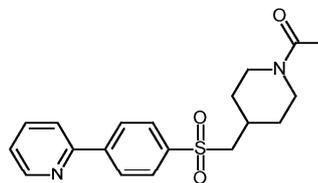
Подробное описание изобретения

Соединения.

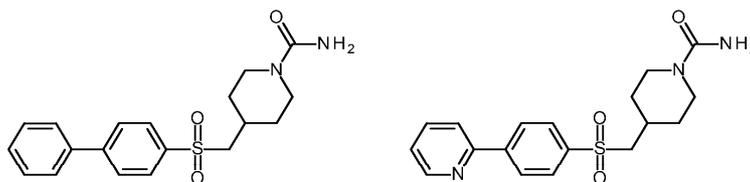
Один аспект настоящего изобретения относится к определенным замещенным соединениям N-ацил-4-[(4-арил-фенил)сульфонилметил]пиперидина, родственным следующим бифенильным и пиридилфенильным соединениям:



1-[4-[(4-фенилфенил)
сульфонилметил]-
1-пиперидил]этанон



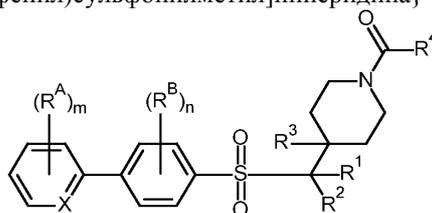
1-[4-[[4-(2-пиридил)фенил]
сульфонилметил]-
1-пиперидил]этанон



4-[(4-фенилфенил)
сульфонилметил]пиперидин-
1-карбоксамид

4-[[4-(2-пиридил)фенил]
сульфонилметил]пиперидин-
1-карбоксамид

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к соединению следующей формулы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где $=X$ -, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$, $-R^4$, $-R^A$, $-R^B$, m и n имеют значения, определенные в данном документе (для удобства совместно называемые в данном документе "соединения N-ацил-4-[(4-арил-фенил)сульфонилметил]пиперидина" и "соединения NASMP"):



Пиперидиновое кольцо.

Если не указано иное, предполагается, что все относительные ориентации заместителей на пиперидиновом кольце и все конформации пиперидинового кольца ("кресло", "лодка", "твист" и т.д.) охватываются ссылкой на соединение, в которой не указана конкретная ориентация и/или конформация.

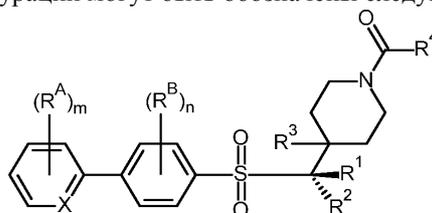
Связь, соединяющая атом азота пиперидинового кольца с группой $C(=O)R^4$, может подвергаться ограниченному вращению, могут образовываться ротамеры. Если не указано иное, предполагается, что все такие ротамеры охватываются ссылкой на соединение, где не указан конкретный ротамер.

Конфигурация атома углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$.

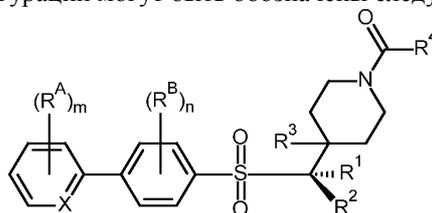
Следует отметить, что в зависимости от того, что представляют собой группы $-R^1$ и $-R^2$, атом углерода, к которому они присоединены, может быть хиральным и, следовательно, может находиться в (R) или (S) конфигурации.

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

Соединения в одной конфигурации могут быть обозначены следующим образом:



Соединения в другой конфигурации могут быть обозначены следующим образом:

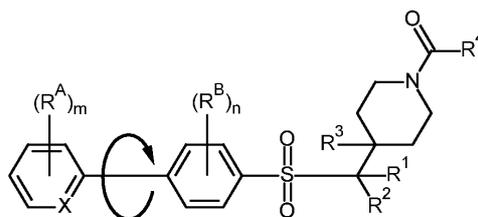


Другие заместители на пиперидиновом кольце.

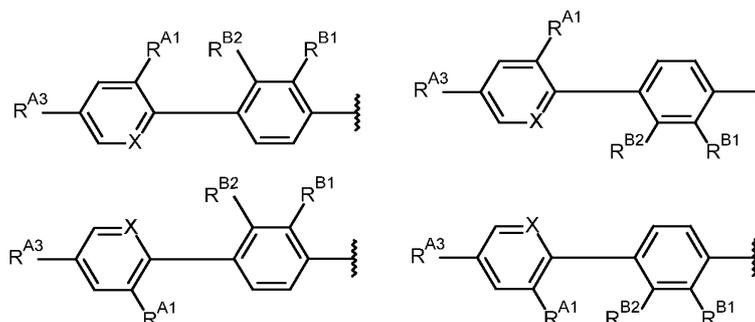
Во избежание сомнений предполагается, что, кроме $-R^3$ (который может представлять собой $-H$) и $-C(=O)R^4$, пиперидиновое кольцо не имеет других неводородных заместителей.

Конформация биарильной группы.

Следует отметить, что, в зависимости от того, что представляют собой "m" групп $-R^A$, "n" групп $-R^B$ и X, может иметь место свободное вращение вокруг одинарной связи, соединяющей две арильные группы.



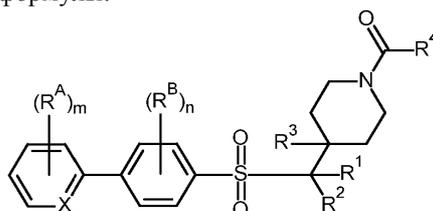
Во избежание сомнений предполагается, что все такие вращательные конформации (т.е. различные повороты вокруг одинарной связи, соединяющей две арильные группы) включены в объем настоящего изобретения. Например, предполагается, что следующие формулы эквивалентны и представляют одну и ту же группу:



Варианты реализации.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают следующее:

(1) Соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,

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

"m" независимо равен 0, 1, 2 или 3;

каждый -R^A независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{AC}, -R^{AF} или -CN;

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

-R^{AF} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный

C₁₋₃фторалкил;

"n" независимо равен 0, 1 или 2;

каждый -R^B независимо представляет собой -F, -Cl, -R^{BC}, -R^{BF} или -CN;

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

-R^{BF} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный

C₁₋₃фторалкил;

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

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

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

-R^{1F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный

C₁₋₃фторалкил;

-R² независимо представляет собой -H или -R^{2X};

-R^{2X} независимо представляет собой -F, -R^{2C} или -R^{2F};

-R^{2C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₃алкил;

-R^{2F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный

C₁₋₃фторалкил; или

-R¹ и -R² совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный

C₃₋₆циклоалкил;

-R³ независимо представляет собой -H или -R^{3X};

-R^{3X} независимо представляет собой -R^{3C} или -R^{3F};

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

-R^{3F} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный

C₁₋₃фторалкил;

- R⁴ независимо представляет собой -R^{4C}, -R^{4CC} или -N(R^{4N1})(R^{4N2});
- R^{4C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил;
- R^{4CC} независимо представляет собой насыщенный C₃₋₆циклоалкил;
- R^{4N1} независимо представляет собой -H или -R^{4N1C};
- R^{4N1C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₄алкил;
- R^{4N2} независимо представляет собой -H или -R^{4N2C}; и
- R^{4N2C} независимо представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₄алкил;

или

-N(R^{4N1})(R^{4N2}) независимо представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил и необязательно замещен одной или более насыщенными неразветвленными или разветвленными C₁₋₄алкильными группами.

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

Во избежание сомнений, когда -X= представляет собой -CH=, а "m" не равно нулю, тогда -X= может представлять собой -C(R^A)=.

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

Термин "насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₄алкил" дополнительно включает -CH₂CH₂CH₂CH₃ (н-бутил), -CH₂CH(CH₃)₂ (изо-бутил), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (втор-бутил) и -C(CH₃)₃ (трет-бутил).

Термин "насыщенный неразветвленный или разветвленный C₁₋₆алкил" дополнительно включает, например, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (н-пентил), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂ (изо-пентил), -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃ (н-гексил), -CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂ (изо-гексил) и т.д.

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

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

Группа =X-

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

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

Индекс "m".

(4) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" независимо равно 0, 1 или 2.

(5) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" равно 1, или 2, или 3.

(6) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" равно 1 или 2.

(7) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" равно 1.

(8) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" равно 2.

(9) Соединение по любому из (1)-(3), где "m" равно 3. Группа -R^A

(10) Соединение по любому из (1)-(9), в котором каждый -R^A, если присутствует, независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.

(11) Соединение по любому из (1)-(9), где каждый -R^A, если присутствует, представляет собой -F.

(12) Соединение по любому из (1)-(9), где каждый -R^A, если присутствует, представляет собой -Cl.

Группа -R^{AC}.

(13) Соединение по любому из (1)-(12), где каждый -R^{AC}, если присутствует, представляет собой -CH₃.

Группа -R^{AF}.

(14) Соединение по любому из (1)-(13), где каждый -R^{AF}, если присутствует, представляет собой -CF₃.

Индекс "n".

(15) Соединение по любому из (1)-(14), где "n" независимо равно 1 или 2.

(16) Соединение по любому из (1)-(14), где "n" равно 0.

(17) Соединение по любому из (1)-(14), где "n" равно 1.

(18) Соединение по любому из (1)-(14), где "n" равно 2. Группа -R^B

(19) Соединение по любому из (1)-(18), в котором каждый -R^B, если присутствует, независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.

(20) Соединение по любому из (1)-(18), где каждый -R^B, если присутствует, представляет собой -F.

(21) Соединение по любому из (1)-(18), где каждый -R^B, если присутствует, представляет собой -Cl.

Группа $-R^{BC}$.

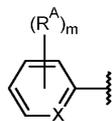
(22) Соединение по любому из (1)-(21), где каждый $-R^{BC}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{BF}$.

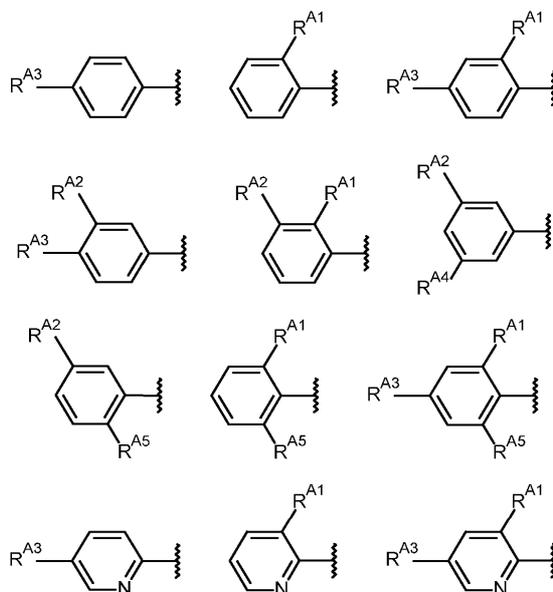
(23) Соединение по любому из (1)-(22), где каждый $-R^{BF}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Концевая арильная группа.

(24) Соединение по (1), где группа

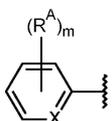


независимо выбрана из

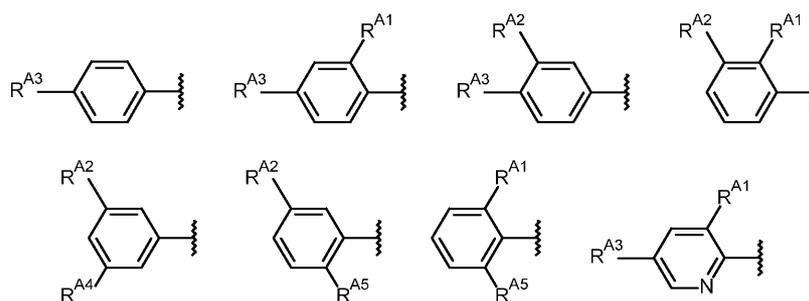


где каждый из $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$ и $-R^{A5}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$.

(25) Соединение по (1), где группа

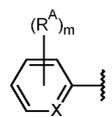


независимо выбрана из

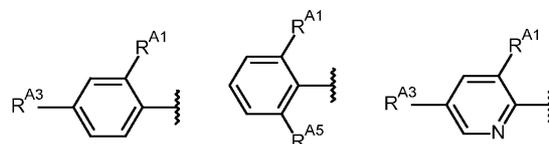


где каждый из $-R^{A1}$, $-R^{A2}$, $-R^{A3}$, $-R^{A4}$ и $-R^{A5}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$.

(26) Соединение по (1), где группа

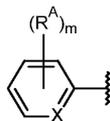


независимо выбрана из

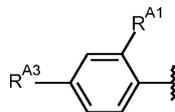


где каждый из $-R^{A1}$, $-R^{A3}$ и $-R^{A5}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$.

(27) Соединение по (1), где группа

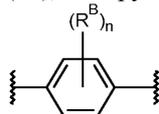


представляет собой

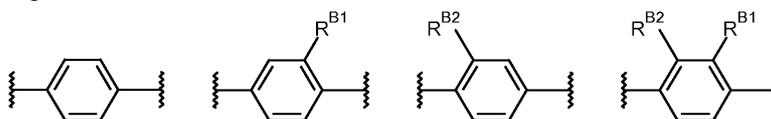


где каждый из $-R^{A1}$ и $-R^{A3}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$.
Связывающая фениленовая группа.

(28) Соединение по любому из (1) и (24)-(27), где группа

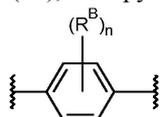


независимо выбрана из

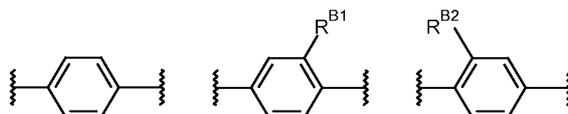


где каждый из $-R^{B1}$ и $-R^{B2}$ независимо является таким, как определено для $-R^B$.

(29) Соединение по любому из (1) и (24)-(27), где группа

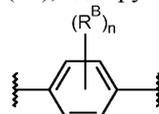


независимо выбрана из



где каждый из $-R^{B1}$ и $-R^{B2}$ независимо является таким, как определено для $-R^B$.

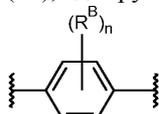
(30) Соединение по любому из (1) и (24)-(27), где группа



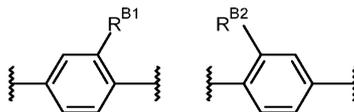
представляет собой



(31) Соединение по любому из (1) и (24)-(27), где группа

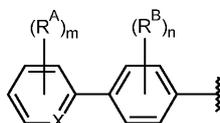


независимо выбрана из

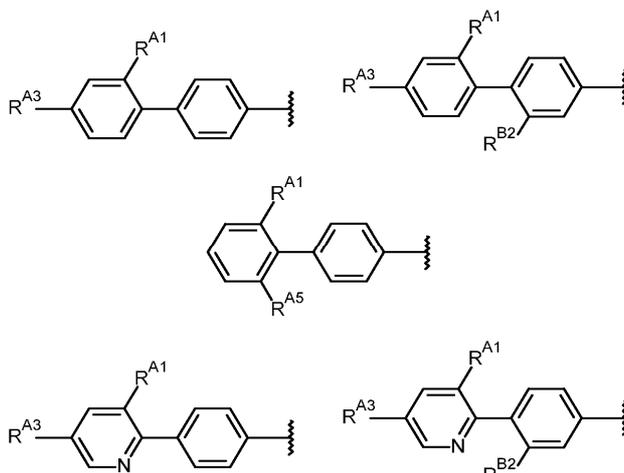


где каждый из $-R^{B1}$ и $-R^{B2}$ независимо является таким, как определено для $-R^B$.
Биарильная группа.

(32) Соединение по (1), где группа

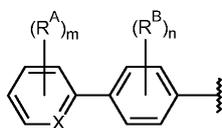


независимо выбрана из

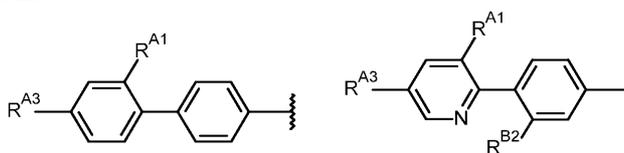


где каждый из $-R^{A1}$, $-R^{A3}$ и $-R^{A5}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$; и $-R^{B2}$ независимо является таким, как определено для $-R^B$.

(33) Соединение по (1), где группа

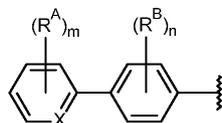


независимо выбрана из

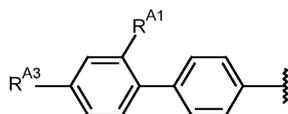


где каждый из $-R^{A1}$ и $-R^{A3}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$; и $-R^{B2}$ независимо является таким, как определено для $-R^B$.

(34) Соединение по (1), где группа



представляет собой



где каждый из $-R^{A1}$ и $-R^{A3}$ независимо является таким, как определено для $-R^A$.

Группа $-R^{A1}$.

(35) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-R^{A1C}$, $-R^{A1F}$ или $-CN$.

(36) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.

(37) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

(38) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.

(39) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.

(40) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-R^{A1C}$.

(41) Соединение по любому из (24)-(34), где $-R^{A1}$, если присутствует, представляет собой $-R^{A1F}$.

Группа $-R^{A1C}$.

(42) Соединение по любому из (24)-(41), где $-R^{A1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{A1F}$.

(43) Соединение по любому из (24)-(42), где $-R^{A1F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Группа $-R^{A2}$.

(44) Соединение по любому из (24)-(43), где $-R^{A2}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-R^{A2C}$, $-R^{A2F}$ или $-CN$.

(45) Соединение по любому из (24)-(43), где $-R^{A2}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.

(46) Соединение по любому из (24)-(43), где $-R^{A2}$, если присутствует, представляет собой $-F$.

- Группа $-R^{B1F}$.
- (88) Соединение по любому из (28)-(87), где $-R^{B1F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- Группа $-R^{B2}$.
- (89) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$, $-R^{B2C}$, $-R^{B2F}$ или $-CN$.
- (90) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-Cl$ или $-CN$.
- (91) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
- (92) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, представляет собой $-Cl$.
- (93) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, представляет собой $-CN$.
- (94) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, представляет собой $-R^{B2C}$.
- (95) Соединение по любому из (28)-(88), где $-R^{B2}$, если присутствует, представляет собой $-R^{B2F}$.
- Группа $-R^{B2C}$.
- (96) Соединение по любому из (28)-(95), где $-R^{B2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- Группа $-R^{B2F}$.
- (97) Соединение по любому из (28)-(96), где $-R^{B2F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- Группа $-R^1$.
- (98) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ представляет собой $-R^{1X}$.
- (99) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ представляет собой $-H$.
- Группа $-R^{1X}$.
- (100) Соединение по любому из (1)-(99), где $-R^{1X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-R^{1C}$ или $-R^{1F}$.
- (101) Соединение по любому из (1)-(99), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
- (102) Соединение по любому из (1)-(99), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1C}$.
- (103) Соединение по любому из (1)-(99), где $-R^{1X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{1F}$.
- Группа $-R^{1C}$.
- (104) Соединение по любому из (1)-(103), где $-R^{1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- Группа $-R^{1F}$.
- (105) Соединение по любому из (1)-(104), где $-R^{1F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- Группа $-R^2$.
- (106) Соединение по любому из (1)-(105), где $-R^2$ представляет собой $-R^{2X}$.
- (107) Соединение по любому из (1)-(105), где $-R^2$ представляет собой $-H$.
- Группа $-R^{2X}$.
- (108) Соединение по любому из (1)-(107), где $-R^{2X}$, если присутствует, независимо представляет собой $-F$, $-R^{2C}$ или $-R^{2F}$.
- (109) Соединение по любому из (1)-(107), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-F$.
- (110) Соединение по любому из (1)-(107), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2C}$.
- (111) Соединение по любому из (1)-(107), где $-R^{2X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{2F}$.
- Группа $-R^{2C}$.
- (112) Соединение по любому из (1)-(111), где $-R^{2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.
- Группа $-R^{2F}$.
- (113) Соединение по любому из (1)-(112), где $-R^{2F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.
- Группы $-R^1$ и $-R^2$ совместно.
- (114) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ и $-R^2$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил.
- (115) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ и $-R^2$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.
- (116) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ и $-R^2$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.
- (117) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ и $-R^{62}$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопентил.
- (118) Соединение по любому из (1)-(97), где $-R^1$ и $-R^2$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил.
- Группа $-R^3$.
- (119) Соединение по любому из (1)-(118), где $-R^3$ представляет собой $-R^{3X}$.
- (120) Соединение по любому из (1)-(118), где $-R^3$ представляет собой $-H$.
- Группа $-R^{3X}$.
- (121) Соединение по любому из (1)-(120), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3C}$.
- (122) Соединение по любому из (1)-(120), где $-R^{3X}$, если присутствует, представляет собой $-R^{3F}$.
- Группа $-R^{3C}$.
- (123) Соединение по любому из (1)-(122), где $-R^{3C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{3F}$.

(124) Соединение по любому из (1)-(123), где $-R^{3F}$, если присутствует, представляет собой $-CF_3$.

Группа $-R^4$.

(125) Соединение по любому из (1)-(124), где $-R^4$ представляет собой $-R^{4C}$.

(126) Соединение по любому из (1)-(124), где $-R^4$ представляет собой $-R^{4CC}$.

(127) Соединение по любому из (1)-(124), где $-R^4$ представляет собой $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$.

Группа $-R^{4C}$.

(128) Соединение по любому из (1)-(127), где $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C_{1-4} алкил.

(129) Соединение по любому из (1)-(127), где $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C_{1-3} алкил.

(130) Соединение по любому из (1)-(127), где $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

(131) Соединение по любому из (1)-(127), где $-R^{4C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{4CC}$.

(132) Соединение по любому из (1)-(131), где $-R^{4CC}$, если присутствует, представляет собой циклопропил.

(133) Соединение по любому из (1)-(131), где $-R^{4CC}$, если присутствует, представляет собой циклобутил.

(134) Соединение по любому из (1)-(131), где $-R^{4CC}$, если присутствует, представляет собой циклопентил.

(135) Соединение по любому из (1)-(131), где $-R^{4CC}$, если присутствует, представляет собой циклогексил.

Группа $-R^{4N1}$.

(136) Соединение по любому из (1)-(135), где R^{4N1} , если присутствует, представляет собой $-R^{4N1C}$.

(137) Соединение по любому из (1)-(135), где $-R^{4N1}$, если присутствует, представляет собой $-H$.

Группа $-R^{4N1C}$.

(138) Соединение по любому из (1)-(137), где $-R^{4N1C}$, если присутствует, представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C_{1-3} алкил.

(139) Соединение по любому из (1)-(137), где $-R^{4N1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

(140) Соединение по любому из (1)-(137), где $-R^{4N1C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

Группа $-R^{4N2}$.

(141) Соединение по любому из (1)-(140), где $-R^{4N2}$, если присутствует, представляет собой $-R^{4N2C}$.

(142) Соединение по любому из (1)-(140), где $-R^{4N2}$, если присутствует, представляет собой $-H$.

Группа $-R^{4N2C}$.

(143) Соединение по любому из (1)-(142), где $-R^{4N2C}$, если присутствует, представляет собой насыщенный неразветвленный или разветвленный C_{1-3} алкил.

(144) Соединение по любому из (1)-(142), где $-R^{4N2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

(145) Соединение по любому из (1)-(142), где $-R^{4N2C}$, если присутствует, представляет собой $-CH_3$.

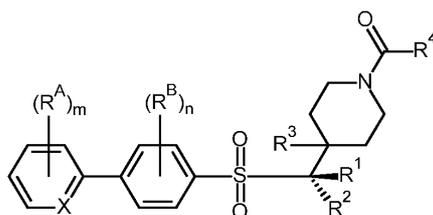
Группа $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$ (циклическая).

(146) Соединение по любому из (1)-(127), где $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил; и необязательно замещена одной или более насыщенными неразветвленными или разветвленными C_{1-4} алкильными группами.

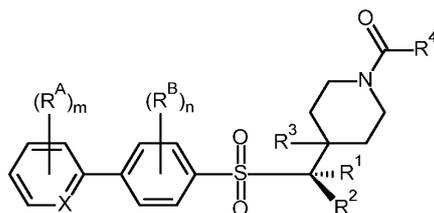
(147) Соединение по любому из (1)-(127), где $-N(R^{4N1})(R^{4N2})$, если присутствует, независимо представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

Конфигурация атома углерода, к которому присоединены $-R^1$ и $-R^2$.

(148) Соединение по любому из (1)-(147), где $-R^1$ и $-R^2$ являются разными и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



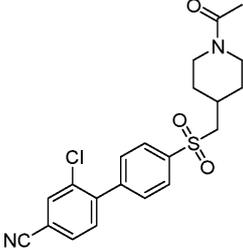
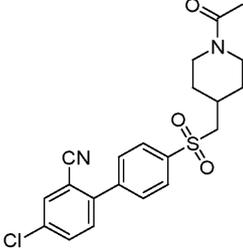
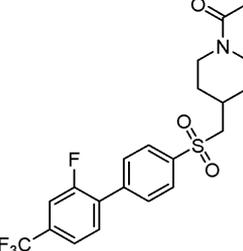
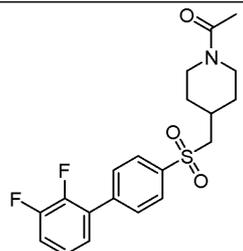
(149) Соединение по любому из (1)-(147), где $-R^1$ и $-R^2$ являются разными и указанное соединение представляет собой соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

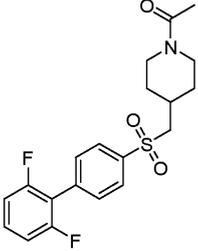
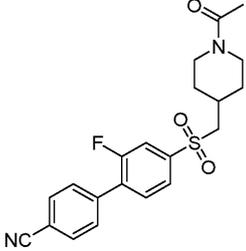
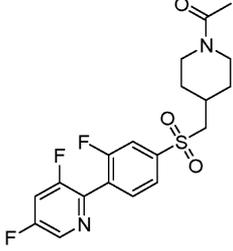
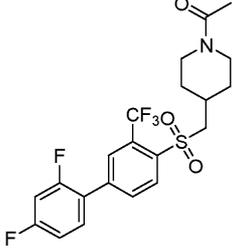


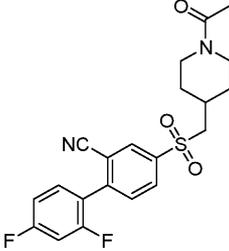
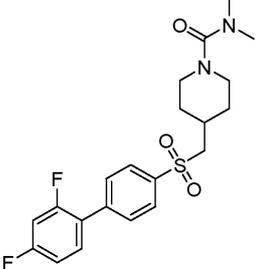
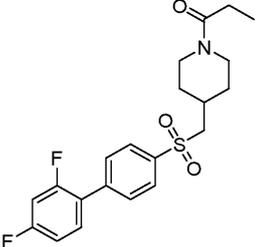
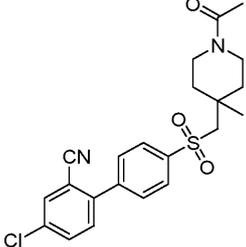
Некоторые предпочтительные соединения.

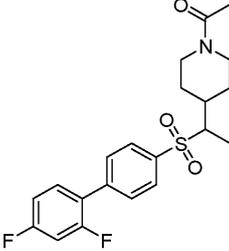
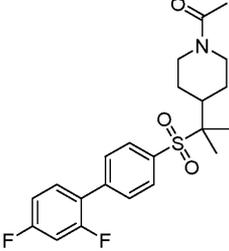
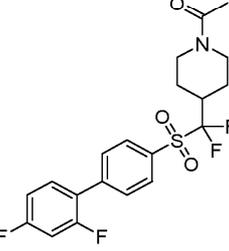
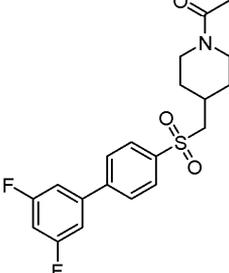
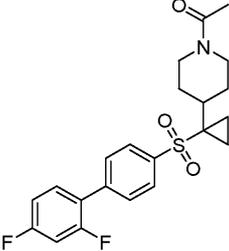
(150) Соединение по (1), представляющее собой соединение одной из следующих формул или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

Соединение	Структура
NASMP-01	
NASMP-02	
NASMP-03	
NASMP-04	

NASMP-05	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C#NCl</chem>
NASMP-06	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C#NCl</chem>
NASMP-07	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)F(C(F)(F)F)</chem>
NASMP-08	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)-c3cc(F)c(F)c3</chem>

NASMP-09	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(F)cc(F)c3</chem>
NASMP-10	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3ccc(F)c(C#N)c3</chem>
NASMP-11	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(F)c(F)c(F)n3</chem>
NASMP-12	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CS(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3cc(F)c(F)cc3OC(F)(F)F</chem>

NASMP-13	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)c2ccc(cc2-c3cc(F)c(F)cc3C#N)</chem>
NASMP-14	 <chem>CN(C)C1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)c2ccc(cc2-c3cc(F)c(F)cc3)</chem>
NASMP-15	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)c2ccc(cc2-c3cc(F)c(F)cc3)</chem>
NASMP-16	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)CCS(=O)(=O)c2ccc(cc2-c3cc(Cl)c(C#N)cc3)</chem>

NASMP-17	
NASMP-18	
NASMP-19	
NASMP-20	
NASMP-21	

Комбинации.

Подразумевается, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, могут также быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным переменными (например, =X-, m, -R^A, -R^{AC}, -R^{AF}, n, -R^B, -R^{BC}, -R^{BF}, -R^{A1}, -R^{A1C}, -R^{A1F}, -R^{A2}, -R^{A2C}, -R^{A2F}, -R^{A3}, -R^{A3C}, -R^{A3F}, -R^{A4}, -R^{A4C}, -R^{A4F}, -R^{A5}, -R^{A5C}, -R^{A5F}, -R^{B1}, -R^{B1C}, -R^{B1F}, -R^{B2}, -R^{B2C}, -R^{B2F}, -R¹, -R^{1X}, -R^{1C}, -R^{1F}, -R², -R^{2X}, -R^{2C}, -R^{2F}, -R³, -R^{3X}, -R^{3C}, -R^{3F}, -R⁴, -R^{4C}, -R^{4CC}, -R^{4N1}, -R^{4N1C}, -R^{4N2}, -R^{4N2C} и т.д.), конкретно охватываются настоящим изобретением и раскрыты в настоящем документе, как если бы каждая комбинация была описана отдельно и явно, в той степени, в которой такие комбинации включают соединения, которые являются стабильными соединениями (т.е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). В этом контексте специалист легко поймет, что определенные комбинации групп (например, заместителей) могут давать соединения, которые не могут быть легко синтезированы и/или являются химически нестабильными. Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах реализации, описывающих такие переменные, также конкретно охвачены настоящим изобретением и описаны в настоящем документе, как

если бы каждая такая субкомбинация химических групп была отдельно и явным образом описана в настоящем документе.

По существу очищенные формы.

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

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

Если не указано иное, "по существу очищенная форма" относится к соединению в любой стереоизомерной или энантиомерной форме. Например, в одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к смеси стереоизомеров, т.е. она очищена по отношению к другим соединениям. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к одному стереоизомеру, например, оптически чистому стереоизомеру. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к смеси энантиомеров. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к эквимолярной смеси энантиомеров (т.е. рацемической смеси, рацемату). В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма относится к одному энантиомеру, например оптически чистому энантиомеру.

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

Если не указано иное, "примеси" относится к другим соединениям, т.е. соединениям, отличным от стереоизомеров или энантиомеров. В одном варианте реализации настоящего изобретения термин "примеси" относится к другим соединениям и другим стереоизомерам. В одном варианте реализации настоящего изобретения термин "примеси" относится к другим соединениям и другим энантиомерам.

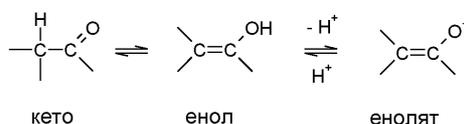
В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная по существу очищенная форма имеет оптическую чистоту по меньшей мере 60% (т.е. 60% соединения (в расчете на моль) представляет собой желательный стереоизомер или энантиомер, а 40% представляет собой нежелательный стереоизомер или энантиомер),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

Изомеры.

Некоторые соединения могут существовать в одной или более определенных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереоизомерных, эпимерных, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь, цис- и транс-формы; E- и Z- формы; с-, t- и g-формы; эндо- и экзоформы; R-, S- и мезоформы; D- и L- формы; d- и l- формы; (+) и (-) формы; кето-, енол- и енолят- формы; син- и анти- формы; синклинальные и антиклинальные формы; а- и р-формы; аксиальные и экваториальные формы; формы "лодка", "кресло", "твист", "конверт" и "полукресло", а также их комбинации, далее совместно именуемые "изомеры" (или "изомерные формы").

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

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



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

С может быть в любой изотопной форме, в том числе ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; О может быть в любой изотопной форме, в том числе ^{16}O и ^{18}O ; и т.д.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая их смеси (например, рацемические смеси). Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционной кристаллизацией и хроматографическими способами) таких изомерных форм либо известны в данной области, либо могут быть легко получены адаптацией способов, описанных в настоящем документе, известным образом.

Соли.

Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующую соль соединения, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J.Pharm. Sci., vol. 66, p. 1-19.

Например, если соединение является анионным, или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например, $-\text{COOH}$ может быть $-\text{COO}^-$), то соль может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, например, Na^+ и K^+ , щелочноземельные катионы, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+} , и другие катионы, такие как Al^{3+} , а также ион аммония (т.е. NH_4^+). Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются ими, замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+), например, где каждый R независимо представляет собой неразветвленный или разветвленный насыщенный C_{1-18} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил и фенил- C_{1-6} алкил, где фенильная группа является необязательно замещенной. Примеры некоторых подходящих замещенных ионов аммония представляют собой такие, которые получены из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумаина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Примером обычного иона четвертичного аммония является $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая при протонировании может стать катионной (например, $-\text{NH}_2$ может стать $-\text{NH}_3^+$), то соль может быть образована с подходящим катионом.

Например, если исходная структура содержит катионную группу (например, $-\text{NMe}_2^+$) или содержит функциональную группу, которая при протонировании может стать катионной (например, $-\text{NH}_2$ может стать $-\text{NH}_3^+$), тогда может быть образована соль с подходящим анионом. В случае четвертичного аммониевого соединения обычно всегда присутствует противоион, чтобы уравновесить положительный заряд. Если, помимо катионной группы (например, $-\text{NMe}_2^+$, $-\text{NH}_3^+$), соединение также содержит группу, способную образовывать анион (например, $-\text{COOH}$), тогда может образовываться внутренняя соль (также называемая цвиттер-ион).

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

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

Примеры подходящих противоионов, которые особенно подходят для соединений четвертичного аммония (например, с юоковой подвешенной группой $-\text{NMe}_3^+$), включают 1-адамтансульфонат, бензолсульфонат, бисульфат, бромид, хлорид, йодид, метансульфонат, метилсульфат, 1,5-нафталин-бисульфат, 4-нитробензолсульфонат, формиат, тартрат, тозилат, трифторацетат, трифторметилсульфонат, сульфат. Опять же, если соединение также содержит группу, способную образовывать анион (например, $-\text{COOH}$), тогда может быть образована внутренняя соль.

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

Сольваты и гидраты.

Может быть удобным или желательным получить, очистить и/или обработать соответствующий сольват соединения. Термин "сольват" используется здесь в обычном смысле по отношению к комплексу

растворенного вещества (например, соединение, соль соединения) и растворителя. Если растворителем является вода, сольват удобно называть гидратом, например моногидрат, дигидрат, тригидрат и т.д.

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

Химически защищенные формы.

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

Широкий спектр таких методов "защиты", "блокирования" или "маскирования" широко используется и хорошо известен в органическом синтезе. Например, из соединения, которое имеет две неэквивалентные реакционноспособные функциональные группы, обе из которых будут реакционноспособными при определенных условиях, можно получить производное таким образом, чтобы сделать одну из функциональных групп "защищенной" и, следовательно, неакционноспособной в указанных условиях; защищенное таким образом соединение можно применять в качестве реагента, который фактически имеет только одну реакционноспособную функциональную группу. После того как желаемое взаимодействие (с участием другой функциональной группы) завершено, с защищенной группы можно "снять защиту", чтобы вернуть ее к ее исходной функциональности.

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

Пролекарства.

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

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

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

Общий химический синтез.

В этом разделе описаны способы химического синтеза соединений NASMP. Эти и/или другие хорошо известные способы могут быть известным образом модифицированы и/или адаптированы для того чтобы обеспечить дополнительные соединения NASMP и/или альтернативные или улучшенные способы синтеза.

В одном из подходов (как показано на схеме А), пиперидин-4-метанол является N-ацилированным или N-карбамоилированным, например, ангидридом уксусной кислоты или ацетилхлоридом в присутствии основания, такого как триметиламин. N-ацилированное или N-карбамоильное производное затем превращается в мезилат при помощи метансульфонилхлорида (MsCl) в присутствии основания, такого

как триэтиламин. Мезилат вытесняют ароматическим тиолат-анионом с использованием основания, такого как карбонат цезия (Cs_2CO_3), и полученное таким образом сульфидное производное окисляют до сульфона с использованием *m*-хлорпербензойной кислоты (*m*-CPBA) или перманганата калия (KMnO_4). Биарилсульфон получают путем сочетания соответствующего ароматического боронового эфира или кислоты с бромфенилсульфоном с использованием катализа переходными металлами, такими как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).

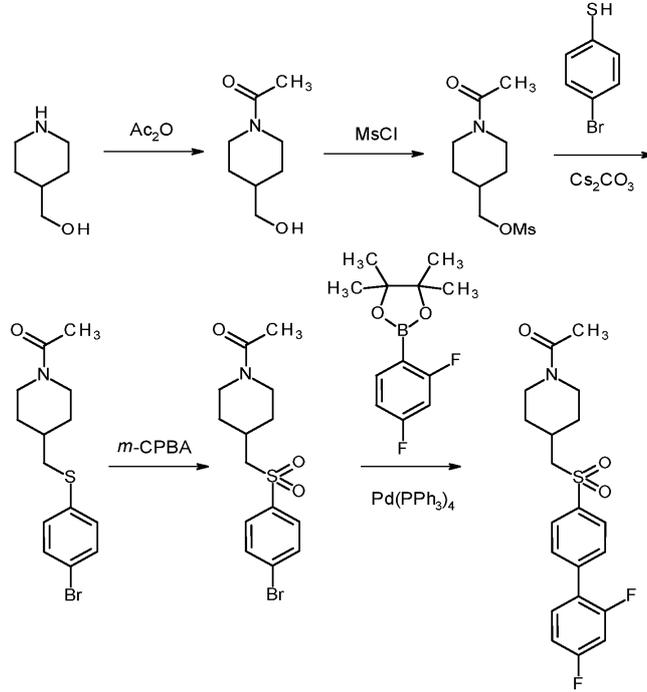


Схема А

Во втором подходе (как показано на схеме В) бром(моно)фенилсульфон, образованный на схеме А, превращается в сложный эфир бороновой кислоты с использованием 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан -2-ил)-1,3,2-диоксаборолана и катализа переходными металлами, такими как бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$). Биарилсульфон получают путем сочетания сложного эфира бороновой кислоты с подходящим ароматическим бромидом, йодидом или трифлатом при помощи катализа переходными металлами, такими как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$).

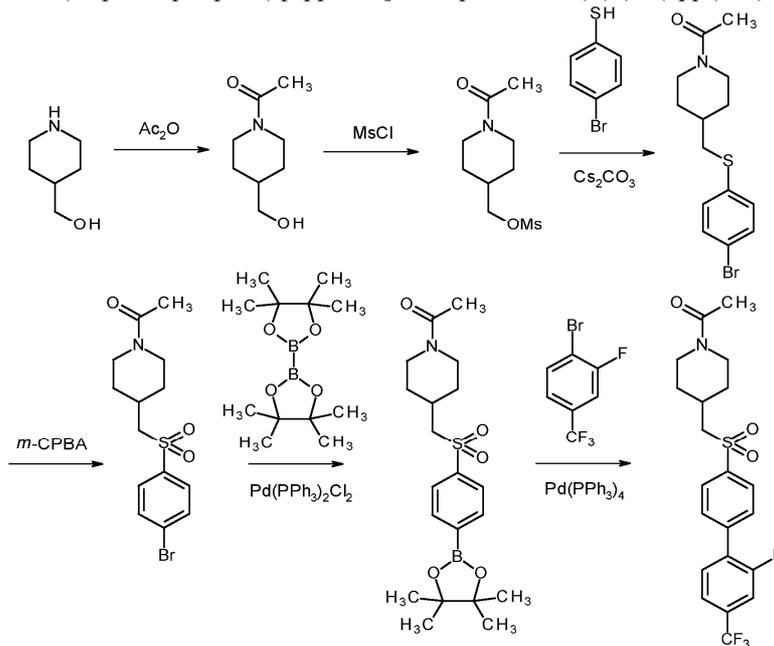


Схема В

В случаях когда соответствующий ароматический тиол недоступен для покупки, его можно получить восстановлением соответствующего сульфонила хлорида восстанавливающим агентом, таким как

трифенилфосфин (PPh_3) (как показано на схеме С).

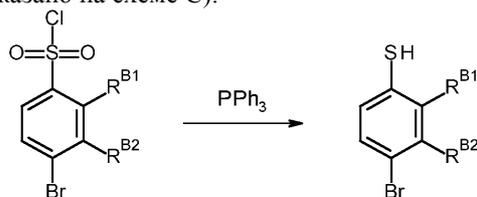


Схема С

В альтернативном варианте (как проиллюстрировано на схеме D1), соответствующим образом замещенный анилин может быть диазотизирован нитритом натрия (NaNO_2) и кислотой, такой как соляная кислота (HCl). Затем соль диазония подвергают взаимодействию с этилксантогенатом калия и затем гидролизуют гидроксидом калия (KOH) с получением ароматического тиола.

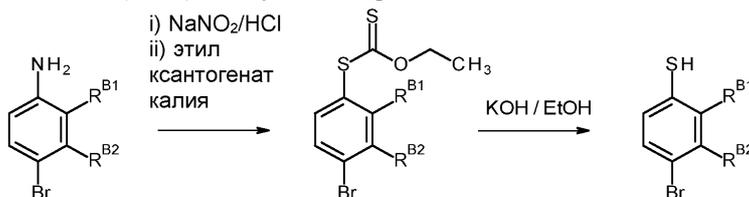


Схема D1

В случае когда один из заместителей представляет собой нитрильную группу (как показано на схеме D2), нитрил может быть гидратирован до первичного амида во время гидролиза с применением гидроксида калия. В этом случае проводят сочетание ароматического тиола, содержащего первичный амидный заместитель, с бромидом, как показано на схемах А и В, а затем обрабатывают дегидратирующим агентом, таким как трифторуксусный ангидрид (TFAA), с регенерацией нитрила из первичного амида.

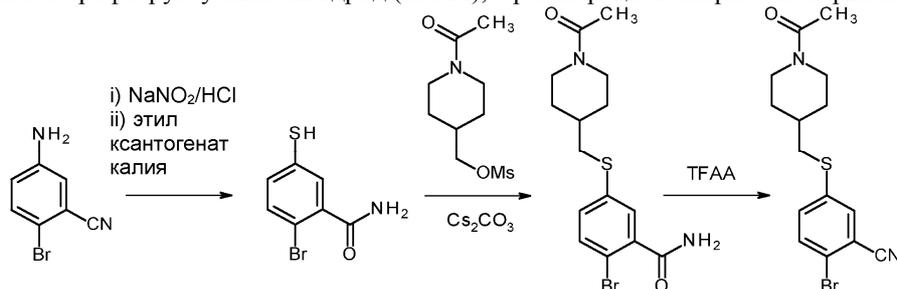


Схема D2

Доступ к биарилтиолам может быть обеспечен следующим образом (как показано на схеме E). Соответствующее бифенильное соединение получают из бороновой кислоты и галогенбензола посредством сочетания Сузуки. Бифенил сульфонилируют, используя хлорсульфовую кислоту (ClSO_3H), с получением соответствующей сульфоновой кислоты. Затем проводят взаимодействие кислоты с тионилхлоридом (SOCl_2) с получением соответствующего арилсульфонилхлорида. Восстановление сульфонила, например, трифенилфосфином (PPh_3), приводит к получению биарилтиоливого производного.

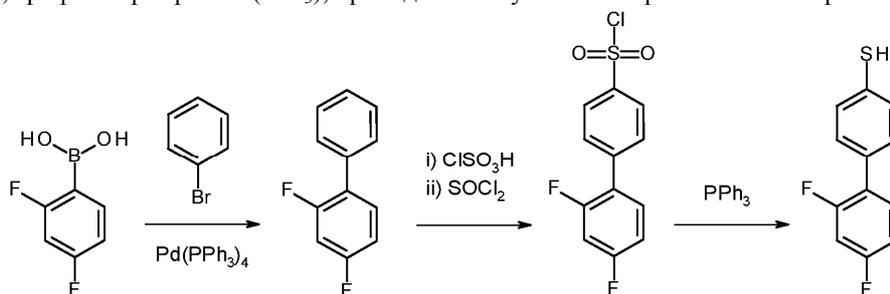


Схема E

Биарильные тиолы могут вступать в реакцию с производными N-ацилированного/N-карбамоилированного-O-мезилированного-пиперидин-4-метанола, например, как на схемах А и В.

В альтернативном варианте (как показано на схеме F) трет-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат может быть обработан трифторуксусной кислотой (ТФУ) в присутствии триэтилсилана (Et_3SiH) для удаления группы Boc. Полученный продукт затем может быть N-ацелирован или N-карбамоилирован в присутствии основания, такого как пиридин. Этот бромметилпиперидин может вступать в реакцию с биарилтиолом в присутствии основания, такого как карбонат цезия (Cs_2CO_3), и образованный таким образом сульфид можно окислить, например, м-хлорпербензойной кислотой

(*m*-CPBA) или перманганатом калия (KMnO₄) с получением целевого соединения.

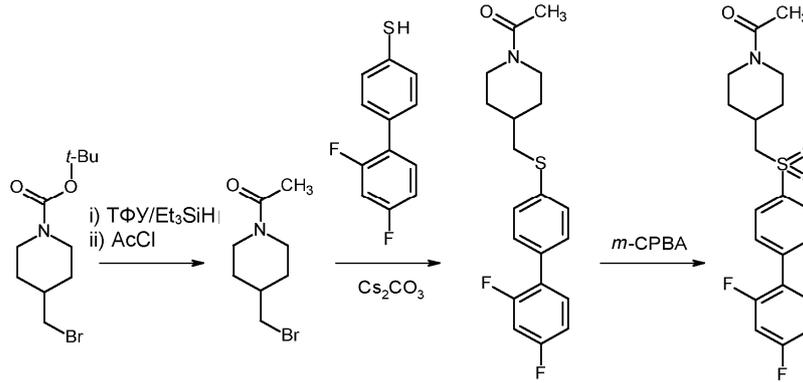


Схема F

N-ацилированный бромметилпиперидин также можно использовать вместо мезилата на схемах А и В. В альтернативном подходе (как показано на схеме G1), биарилтиол может вступать в реакцию с N-Вос-4-бромметилпиперидином или N-Вос-4-метансульфонилометилпиперидином с получением сульфида, который окисляется, например, *m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-CPBA) с получением биарилсульфона (Z1).

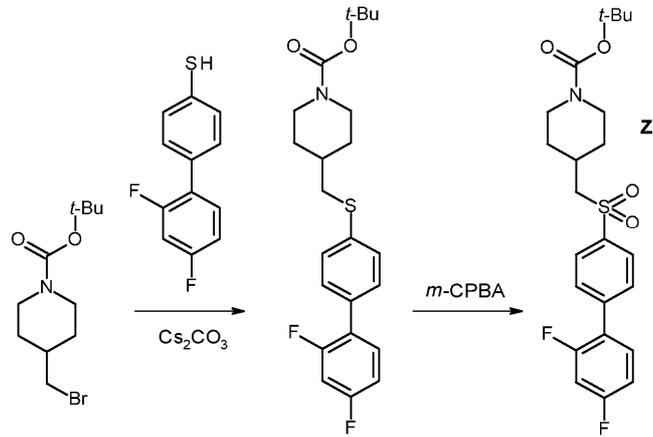


Схема G1

В альтернативном подходе (как показано на схеме G2), биарил можно получить посредством реакции соответствующего моноарилтиола, окисления и связывания с соответствующей бороновой кислотой или производным сложного эфира, как на схеме А.

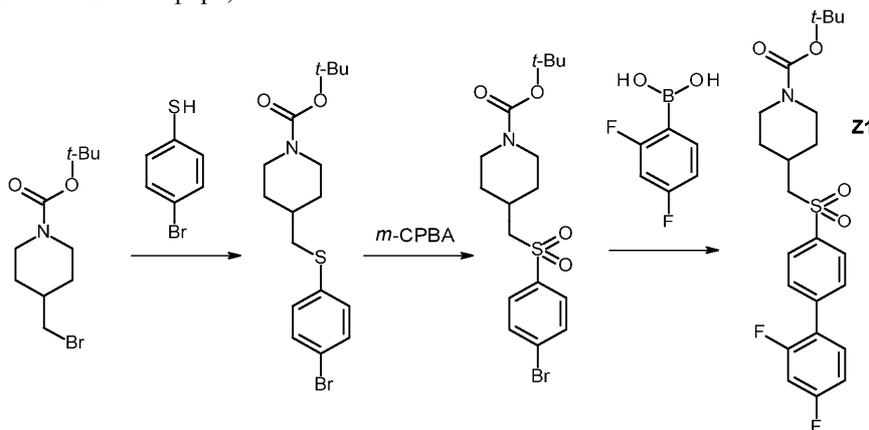


Схема G2

Для соединений, где R₁=R₂=H в биарилсульфоне (Z1), группа Вос может быть удалена путем обработки трифторуксусной кислотой, и таким образом образованный пиперидин может быть N-ацилирован или N-карбамоилирован (например, как показано на схеме H).

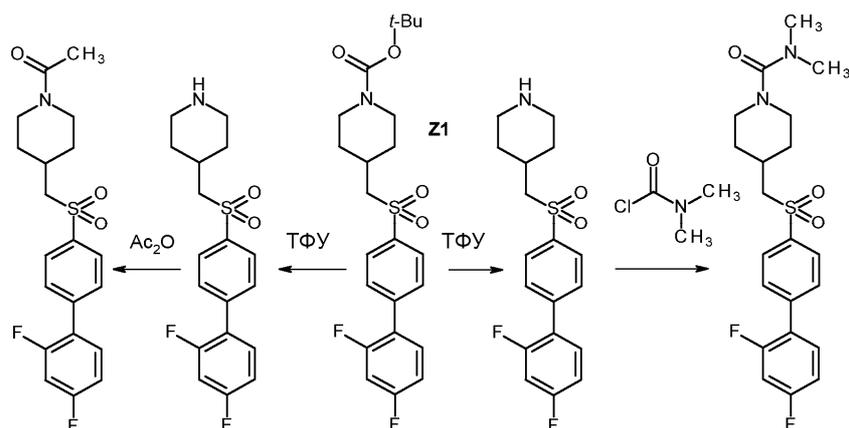


Схема H

Дополнительно (как показано на схеме J1) биарилсульфон (Z1) можно обработать основанием, таким как гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS), а затем либо фторирующим агентом, таким как N-фторбензолсульфонимид (NFSI), либо алкилирующим агентом, таким как метилиодид (MeI), с получением биарилсульфона, где R1=фтор (Z2-F) или R1=метил (Z2-Me), соответственно. Затем группа Вос может быть удалена путем обработки трифторуксусной кислотой, а образованный таким образом пиперидин может быть N-ацилированным или N-карбамоилированным. При желании изомеры можно разделить.

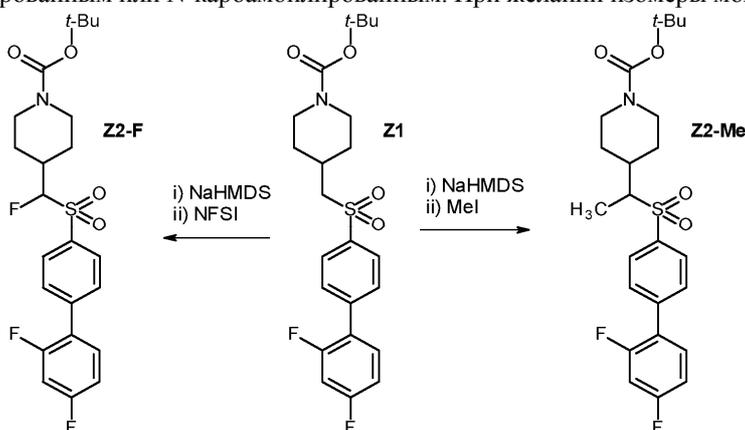


Схема J1

Кроме того (как показано на схеме J2), биарилсульфон с R1= фтор (Z2-F) может быть впоследствии обработан основанием, таким как гексаметилдисилазид натрия (NaHMDS), а затем фторирующим агентом, таким как N-фторбензолсульфонимид (NFSI), с получением соединения с R1=R2=F (Z3-F2). Затем группа Вос может быть удалена путем обработки трифторуксусной кислотой, а образованный таким образом пиперидин может быть N-ацилирован или N-карбамоилирован.

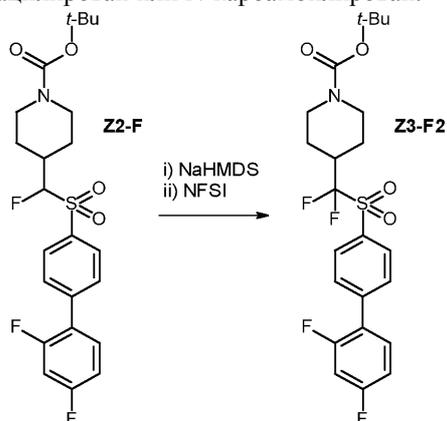


Схема J2

Аналогичным образом (как показано на схеме J3), биарилсульфон с R1=алкил, например, метил (Z2-Me), может быть обработан аналогичным основанием, а затем алкилирующим агентом, таким как метилиодид, с получением соединения с R1=R2=алкил, например метил (Z3-Me2). Затем группа Вос может быть удалена путем обработки трифторуксусной кислотой, а образованный таким образом пиперидин может быть N-ацилирован или N-карбамоилирован.

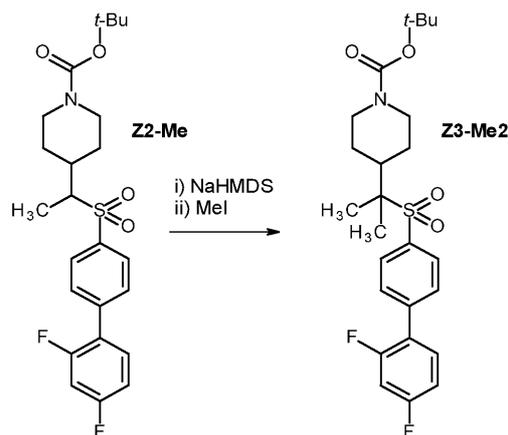


Схема J3

Дополнительно биарилсульфон (например, Z2-F, где R1=фтор; Z2-Me, где R1=метил) можно обработать основанием, например, диизопропиламином лития (LDA), а затем либо фторирующим агентом, например, N-фторбензолсульфонимидом (NFSI), либо алкилирующим агентом, например MeI, с получением биарилсульфона, где R2=фтор или R2=алкил (например, метил). Таким способом могут быть получены соединения, в которых R1 и R2 различны (например, R1=фтор и R2=метил; R1=метил и R2=этил и т.д.). В случае когда R1 не является таким же, как R2, при желании можно разделить изомеры.

Альтернативно (как показано на схеме J4), в случаях когда R1=R2, биарилсульфон (Z1) можно обработать избытком гексаметилдисилазида натрия (NaHMDS) и избытком алкилгалогенида или N-фторбензолсульфонимидом (NFSI), чтобы получить непосредственно дизамещенный сульфенон, где R1=R2=алкил или R1=R2=фтор. Затем группа Вос может быть удалена путем обработки трифторуксусной кислотой, а образованный таким образом пиперидин может быть N-ацилирован или N-карбамоилирован.

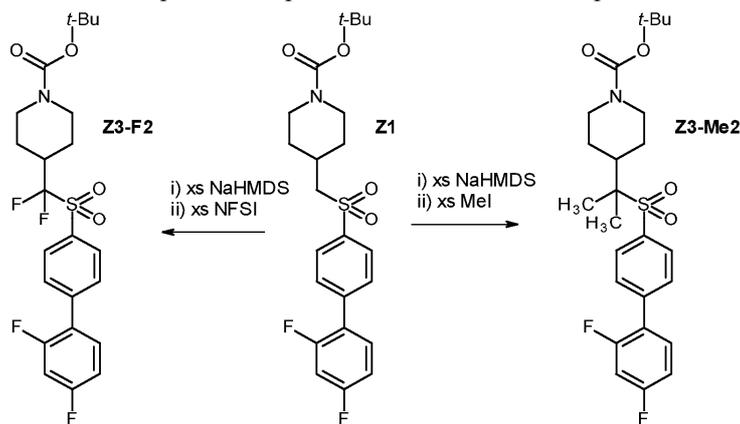


Схема J4

При другом подходе (как показано на схеме К) 4-хлорметилпиперидин подвергают взаимодействию с ароматическим тиолат-анионом с использованием основания, такого как карбонат калия (K_2CO_3), и полученное таким образом сульфидное производное окисляют до сульфена с использованием m-хлорпербензойной кислоты (m-CPBA). Этот сульфенон вступает во взаимодействие с алкильным производным, содержащим уходящую группу на каждом из концевых атомов углерода, таким как 1-бром-2-хлорэтан, в присутствии основания, такого как карбонат цезия (Cs_2CO_3). Полученное циклоалкильное производное затем соединяют с подходящим арильным соединением, таким как сложный эфир арилборной кислоты, с использованием катализа переходными металлами, таким как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), пиридиновое кольцо восстанавливают при помощи водорода (H_2) с катализатором, таким как диоксид платины (PtO_2), и затем продукт восстановления при необходимости N-ацилируют или N-карбамоилируют.

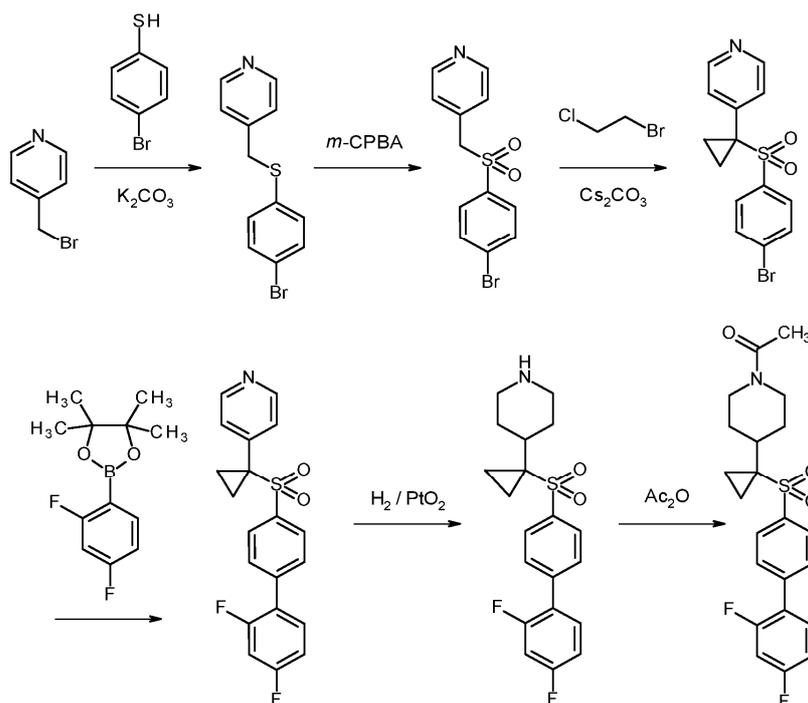


Схема К

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

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

Comprehensive Organic Synthesis, 2nd edition (Elsevier), 2014, Editor in Chiefs P. Knochel, G.A. Molander, eBook, ISBN: 9780080977430; Hardcover, ISBN: 9780080977423.

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

Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition (Wiley), 2006. P.G.M. Wuts, T.W. Greene, Print, ISBN: 9780471697541, online, ISBN: 9780470053485.

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

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

Композиции.

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

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

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

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

Применение.

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

Применение в способах терапии.

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

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

Применение для производства лекарственных средств.

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

В одном варианте реализации указанное лекарственное средство содержит соединение NASMP.

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

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

Способы лечения.

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

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

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

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

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

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение множественной миеломы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза, эозинофильного лейкоза, глиобластомы, меланомы, рака яичника, резистентного к химиотерапии рака, резистентного к лучевой терапии рака, воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки (СКВ), волчаночного нефрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Состояния, подлежащие лечению: аутоиммунные/воспалительные расстройства.

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

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

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; системной красной волчанки; волчаночного нефрита; системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; аденомиоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); увеита; гнойного гидраденита; аутоиммунного гепатита; фиброза легких; аллергического заболевания (включая, например, атопию, аллергический ринит, атопический дерматит, анафилаксию, аллергический бронхолегочный аспергиллез, аллергический гастроэнтерит, ги-

перчувствительный пневмонит); аллергии; диабета I типа; ревматической лихорадки; глютеновой болезни; энцефалита; оофорита; первичного билиарного цирроза; инсулинорезистентного диабета; аутоиммунной недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона); акне; конглобат акне; молниеносных акне; аутоиммунного оофорита; аутоиммунного орхита; аутоиммунной гемолитической анемии; пароксизмальной холодовой гемоглобинурии; болезни Бехчета; аутоиммунной тромбоцитопении; аутоиммунной нейтропении; злокачественной анемии; врожденной гипопластической анемии; аутоиммунной коагулопатии; миастении гравис; аутоиммунного полиневрита; пузырчатки; ревматического кардита; синдрома Гудпасчера; синдрома посткардиотомии; полимиозита; дерматомиозита; синдрома раздраженного кишечника; панкреатита; гастрита; красного плоского лишая; гиперчувствительности замедленного типа; хронического воспаления легких; легочного альвеолита; легочной гранулемы; воспаления десен; эндодонтического заболевания; парадонтоза; гиперчувствительного пневмонита; сенной лихорадки; анафилактики; кожной аллергии; крапивницы; подагры; поликистоза почек; периодического синдрома, связанного с криопирином (CAPS); синдрома Макла-Уэллса; синдрома Гийена-Барре; хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии; отторжения органа или трансплантата; хронического отторжения аллотрансплантата; острой или хронической болезни "трансплантат против хозяина"; дерматита; атопического дерматомиозита; болезни Грейвса; аутоиммунного тиреоидита (Хашимото); образования пузырей; васкулитного синдрома; васкулита, опосредованного иммунными комплексами; бронхита; муковисцидоза; пневмонии; отека легких; легочной эмболии; саркоидоза; гипертонии; эмфиземы; нарушения дыхания; острого респираторного дистресс-синдрома; болезни BENTA или полимиозита.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: воспалительного артрита (включая, например, ревматоидный артрит; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; спондилоартрит; реактивный артрит; инфекционный артрит; системную красную волчанку; склеродермию; подагру; приобретенную болезнь Стилла; ювенильный идиопатический артрит); псориаза; системной красной волчанки; волчаночного нефрита; системного склероза; склеродермии; гепатита; эндометриоза; аденомиоза; синдрома Шегрена; воспалительного заболевания кишечника; язвенного колита; болезни Крона; гнойного гидраденита; аутоиммунного гепатита; рассеянного склероза; астмы; атеросклероза; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); увеита или фиброза легких.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение гнойного гидраденита.

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

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

Состояния, подлежащие лечению: рак.

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

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

Множественная миелома.

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

Лимфома.

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: лимфомы Ходжкина; неходжкинской лимфомы; лимфоцитарной лимфомы; гранулоцитарной лимфомы; моноцитарной лимфомы; диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL); лимфомы из клеток мантии (ЛКМ); фолликулярной лимфомы (ФЛ); лимфомы, связанной с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT); лимфомы маргинальной зоны; Т-клеточной лимфомы; лимфомы маргинальной зоны или лимфомы Беркитта.

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL).

Лейкоз.

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

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

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

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

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

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

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

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

Карцинома.

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение: рака толстой кишки; рака молочной железы; рака яичника; рака легкого (включая, например, мелко-клеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого); рака предстательной железы; рака полости рта или глотки (включая, например, рак губы, языка, рта, гортани, глотки, слюнной железы,

слизистой оболочки щек); рака пищевода; рака желудка; рака тонкого кишечника; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака пассажей печени; рака желчного протока; рака поджелудочной железы; рака костей; рака соединительной ткани; рака кожи; рака шейки матки; рака матки; рака тела; рака эндометрия; рака вульвы; рака влагалища; рака яичек; рака мочевого пузыря; рака почки; рака мочеточника; рака уретры; рака уха; рака глаза; глиомы; рака спинного мозга; рака центральной нервной системы; рака периферической нервной системы; менингеального рака; рака щитовидной железы; аденокарциномы; астроцитомы; слуховой невромы; анапластической астроцитомы; базально-клеточной карциномы; бластоглиомы; хориокарциномы; хордомы; краниофарингиомы; кожной меланомы; цистаденокарциномы; эмбриональной карциномы; эпендимомы; эпителиальной карциномы; рака желудка; рака мочевого пузыря; мультиформной глиобластомы; рака головы и шеи; гемангиобластомы; гепатоцеллюлярной карциномы; почечно-клеточной карциномы (ПКР); гепатомы; крупноклеточной карциномы; медуллярной карциномы щитовидной железы; медуллобластомы; менингиомы мезотелиомы; миеломы; невробластомы; олигодендроглиомы; эпителиального рака яичника; папиллярной карциномы; папиллярной аденокарциномы; параганглиомы; опухоли околощитовидной железы; феохромоцитомы; пинеаломы; плазмодендромы; ретинобластомы; карциномы сальных желез; семиномы; плоскоклеточной карциномы; карциномы потовых желез; синовиомы; рака щитовидной железы; увеальной меланомы или опухоли Вильма.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Саркома.

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение опухоли Аскина; гроздевидной саркомы; хондросаркомы; эндотелиосаркомы; саркомы Юинга; злокачественной гемангиоэндотелиомы; злокачественной шванномы; остеосаркомы; стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST); миксосаркомы; альвеолярной саркомы мягких тканей; ангиосаркомы; листовидной цистосаркомы; дерматофибросаркомы; десмоидной опухоли; десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли; внескелетной хондросаркомы; остеосаркомы; фибросаркомы; гемангиоперитомы; гемангиосаркомы; саркомы Капоши; лейомиосаркомы; липосаркомы; лимфангиосаркомы; лимфангиоэндотелиосаркомы; лимфосаркомы; злокачественной опухоли оболочки периферических нервов;

нейрофибросаркомы; плексиформной фиброгистиоцитарной опухоли; рабдомиосаркомы или синовиальной саркомы.

Лечение устойчивого рака.

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение резистентного к химиотерапии рака (включая, например, резистентные к химиотерапии множественную миелому, лимфому, лейкоз, карциному и саркому).

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лечение резистентного к лучевой терапии рака (включая, например, резистентные к лучевой терапии множественную миелому, лимфому, лейкоз, карциному и саркому).

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

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

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для предотвращения, снижения или преодоления устойчивости к лучевой терапии или химиотерапии (например, из-за изменений клеточного метаболизма); предотвращения или уменьшения инвазии опухоли; предотвращения или уменьшения метастазирования опухоли; улучшения действия противоопухолевых агентов и/или усиления действия иммуномодуляторов.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для предотвращения, снижения или преодоления устойчивости к лучевой терапии.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для предотвращения, снижения или преодоления устойчивости к химиотерапии.

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение применяют для предотвращения или уменьшения инвазии опухоли или метастазирования опухоли; улучшения действия противоопухолевых агентов и/или усиления действия иммуномодуляторов.

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

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

Состояния, подлежащие лечению: заболевания, опосредованные остеокластами.

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

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

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

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

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

В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное лечение представляет собой лече-

ние неоплазии костей (включая, например, первичную опухоль или метастазы, и включая, например, рак кости; остеосаркому или остеому).

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

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

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

Лечение.

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

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

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

Комбинированная терапия.

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

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

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

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

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

Прочее применение.

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

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

Наборы.

Один аспект настоящего изобретения относится к набору, содержащему

(а) соединение NASMP, описанное в настоящем документе, или композицию, содержащую соединение NASMP, описанное в настоящем документе, например, предпочтительно предоставленное в подходящем контейнере и/или в подходящей упаковке; и

(b) инструкции по применению, например, письменные инструкции о том, как вводить указанные соединение или композицию.

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

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

Пути введения.

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

Пути введения включают пероральный (например, проглатывание); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью патча, пластыря и т.д.); трансмукозальный (в том числе, например, с помощью патча, пластыря и т.д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея, капель или с помощью распылителя или устройства для доставки сухого порошка); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, путем инъекции, в том числе подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, внутриглазной, внутрибрюшной, интратрахеальной, подкожной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудной; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

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

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

Субъект/пациент.

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

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

Составы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблетки можно изготовить обычными способами, например, прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящем устройстве соединения в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного с одним или более связующими (например, повидоном, желатином, гуммиарабиком, сорбитом, трагакантом, гидроксипропилметилцеллюлозой); наполнителями или разбавителями (например, лактозой, микрокристаллической целлюлозой, гидрофосфатом кальция); смазывающими веществами (например, стеаратом магния, тальком, диоксидом кремния); разрыхлителями (например, крахмалгликолятом натрия, поперечно-сшитым повидоном, поперечно-сшитой натрийкарбоксиметилцеллюлозой); поверхностно-активными веществами или диспергирующими или смачивающими агентами (например, лаурилсульфатом натрия); консервантами (например, метиловым эфиром парагидроксибензойной кислоты, пропиловым эфиром парагидроксибензойной кислоты, сорбиновой кислотой); ароматизаторами, усилителями вкуса и подсластителями. Формованные таблетки можно получить формованием в подходящем устройстве смеси указанного порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты оболочкой или иметь на-

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

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

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

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

Подходящие эмульгенты и стабилизаторы эмульсии включают Твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, моностеарат глицерина и лаурилсульфат натрия. Выбор подходящих масел или жиров для композиции основан на достижении желаемых косметических свойств, поскольку растворимость соединения в большинстве масел, которые, вероятно, будут использоваться в композициях фармацевтических эмульсий, может быть очень низкой. Крем должен быть предпочтительно нежирным, не пачкающим и смываемым продуктом с подходящей консистенцией, чтобы избежать утечки из тюбиков или других контейнеров. Могут быть использованы неразветвленные или разветвленные моно-или двухосновные алкиловые сложные эфиры, такие как диизоадипат, изоцетил стеарат, пропиленгликоль диэфира жирных кислот кокосового масла, изопропилмириститат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь жирных спиртовых эфиров с разветвленными цепями, известная как Crodamol CAP, при этом последние три являются предпочтительными эфирами. Они могут быть использованы по отдельности или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно могут быть использованы липиды с высокой температурой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

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

Составы, подходящие для назального введения, где носитель представляет собой твердое вещество, включают составы в форме грубого порошка с размером частиц, например, в диапазоне от примерно 20 микрон до примерно 500 микрон, который вводят тем же способом, которым потребляют нюхательный табак, т.е. порошок, находящийся в контейнере, удерживают близко к носу и быстро вдыхают через носовой проход.

Составы, подходящие для ингаляционного введения (например, при помощи ингаляционной или инсuffляционной терапии), включают составы, которые доставляются в виде аэрозольного спрея из герметичной упаковки с использованием подходящего пропеллента, такого как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другие подходящие газы.

Составы, подходящие для глазного введения, включают глазные капли, в которых соединение растворено или суспендировано в подходящем носителе, особенно в водном растворителе для соединения.

Составы, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория с подходящей основой, содержащей, например, натуральные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы, например, масло какао или салицилат; или в виде раствора или суспензии для лечения клизмой.

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

Составы, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции), включают водные или неводные, изотонические, апирогенные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых соединение растворено, суспендировано или представлено в каком-либо ином виде (например, в липосомах или других микрочастицах). Такие жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостатические агенты, суспендирующие агенты, загустители и растворенные вещества, кото-

рые делают состав изотоничным с кровью (или другой соответствующей жидкостью организма) предполагаемого получателя. Примеры вспомогательных веществ включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и тому подобное. Примеры подходящих изотонических носителей для использования в таких составах включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера или раствор Рингера с лактатом. Обычно концентрация соединения в жидкости составляет от примерно 1 нг/мл до примерно 10 мкг/мл, например от примерно 10 нг/мл до примерно 1 мкг/мл. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых запечатанных контейнерах, например герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, когда требуется только добавление стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед применением. Приготовленные для немедленного приема растворы и суспензии для инъекций можно приготовить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Дозировка.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозировки соединений NASMP и композиций, содержащих соединения NASMP, могут варьироваться от пациента к пациенту. Определение оптимальной дозировки обычно включает балансирование уровня терапевтического эффекта с любым риском или вредными побочными эффектами. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения NASMP, путь введения, время введения, скорость выведения соединения NASMP, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации, тяжесть состояния, а также вид, пол, возраст, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез пациента. Количество соединения NASMP и способ введения остаются в конечном итоге на усмотрение врача, ветеринара или лечащего персонала, хотя обычно дозировка будет выбрана так, чтобы получить локальные концентрации в месте действия, которые позволяют достичь желаемого эффекта, не вызывая существенного вредного воздействия или вредных побочных эффектов.

Введение можно осуществлять одной дозой, непрерывно или периодически (например, разделенными дозами с соответствующими интервалами) на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки для введения хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, целевой клетки(клеток), подвергаемой лечению, и субъекта, подвергаемого лечению. Однократное или многократное введение может быть выполнено с таким уровнем дозы и по такой схеме, которые выберет врач, ветеринар или лечащий персонал.

В целом подходящая доза соединения NASMP находится в диапазоне от примерно 10 мкг до примерно 20 мг (более обычно от примерно 100 мкг до примерно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или подобное, вводимое количество рассчитывается на основе исходного соединения, и поэтому фактическая масса, которую нужно использовать, пропорционально увеличивается.

Химический синтез.

Сокращения и аббревиатуры.

AcCl - ацетилхлорид.

Ac₂O - ангидрид уксусной кислоты.

B₂pin₂ - бис(пинаколато)дибор.

ДХМ - дихлорметан.

DMAP - 4-диметиламинопиридин.

DMFA - диметилформамид.

DMCO - диметилсульфоксид.

ИЭР - ионизация электрораспылением.

Et₃N - триэтиламин.

EtOAc - этилацетат.

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография.

ЖХ-МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия.

m-CPBA - мета-хлорпероксибензойная кислота.

MeOH - метанол.

Ms - мезилат.

m/z - отношение массы к заряду.

NaHMDS - бис(триметилсилил)амид натрия.

NFSI - N-фторбензолсульфонимид.

ЯМР - ядерный магнитный резонанс (спектроскопия).

к. т. - комнатная температура.

TBAB - тетра-н-бутиламмоний бромид.

TES - триэтилсилан.

TFU - трифторуксусная кислота.

TFAA - трифторуксусный ангидрид.

ТГФ - тетрагидрофуран.

ТСХ - тонкослойная хроматография.

Аналитическая ВЭЖХ (метод А).

Если не указано иное, аналитическую характеристику ВЭЖХ целевых соединений (т.е. "синтезированных соединений") проводили на следующей системе.

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

Объем впрыска: 5 мкл.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Растворители: А: 0,1% муравьиной кислоты в смеси вода:ацетонитрил (95:5).

В: ацетонитрил Градиент (В% линейно увеличивается от 1 до 8 мин).

Время (мин)	А%	В%
0	95	5
1	95	5
8	0	100
12	0	100
14	95	5
18	95	5

Аналитическая ВЭЖХ (метод В).

Аналитическую характеристику ВЭЖХ промежуточных соединений 47, 49, 50 и 51 плюс синтез синтезированного соединения 1 в более крупном масштабе проводили на следующей системе.

Колонка: Acquity VEN Phenyl, 4,6×30 мм, внутренний диаметр 1,7 мкм.

Объем впрыска: 5 мкл.

Скорость потока: 2 мл/мин.

Растворители: А: 0,03% ТФУ в воде.

В: 0,03% ТФУ в ацетонитриле.

Градиент.

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

Тонкослойная хроматография (ТСХ).

Анализы ТСХ проводили с использованием предварительно покрытых ТСХ-пластин с силикагелем 60 с флуоресцентным индикатором UV-254 от Loba Chemie.

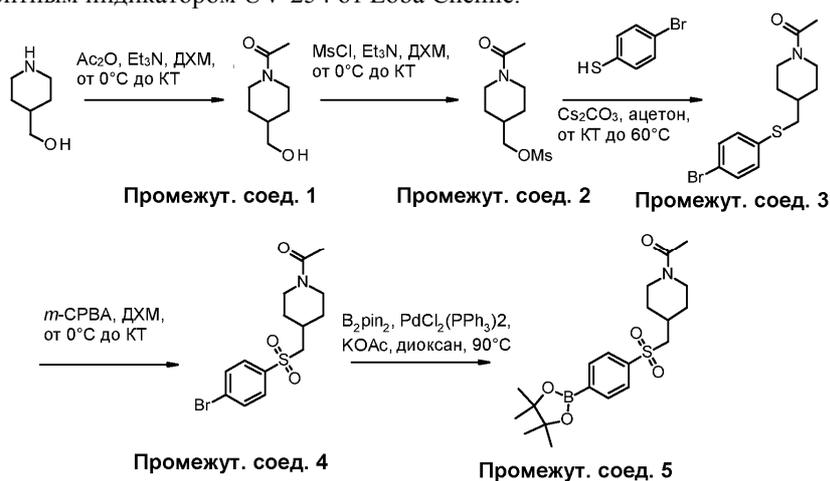
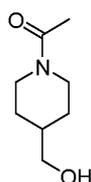


Схема синтеза 1

Промежуточное соединение 1. 1-(4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.



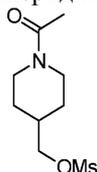
К раствору пиперидин-4-ил метанола (25,00 г, 217,05 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли триэтиламин (60,50 мл, 434,10 ммоль) и уксусный ангидрид (22,56 мл, 238,75 ммоль) при температуре 0°C. Реак-

ционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (250 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×250 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 1 (20,00 г, неочищенное) в виде бесцветного масла. Это соединение переводили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 4,48 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 3,78 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,25 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,97 (td, J=13,2, 2,8 Гц, 1H), 2,46 (td, J=12,4, 2,4 Гц, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,10-0,85 (m, 2H).

Промежуточное соединение 2. (1-Ацетилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат.

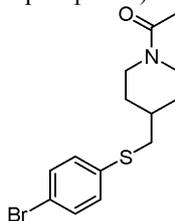


К раствору 1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)этан-1-она промежуточного соединения 1 (20,00 г, 127,21 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли триэтиламин (35,39 мл, 254,43 ммоль) и метансульфонилхлорид (10,83 мл, 139,94 ммоль) по каплям при температуре 0°C. Указанную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 2 (25,00 г, неочищенное) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=235,95 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3. 1-(4-(((4-Бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

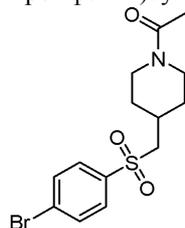


К раствору 4-бромбензолтиола (2,82 г, 14,95 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли карбонат цезия (8,85 г, 27,18 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли промежуточное соединение 2 (1-ацетилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат (3,20 г, 13,59 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 100% этилацетат). После завершения реакции указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 10-100% этилацетата в гексане до 5% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 3 (3,95 г, 80%) в виде бесцветного густого масла.

Аналитические данные.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,39 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,61 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,25 -1,11 (m, 2H).

Промежуточное соединение 4. 1-(4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.



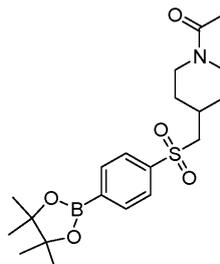
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 1-(4-(((4-бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (3,90 г, 11,88 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли мета-

хлорпербензойную кислоту (60%) (10,25 г, 35,64 ммоль) порциями при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным тиосульфатом натрия (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 4 (4,02 г, неочищенное) в виде не совсем белого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=361,90$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 5. 1-(4-(((4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 4 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (2,00 г, 5,55 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,70 г, 6,66 ммоль) и ацетата калия (1,63 г, 16,65 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,060 г, 0,083 ммоль) в атмосфере азота и продувку азотом продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры 90°C в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-5% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 5 (1,50 г, 66%) в виде черного твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=408,21$ $[M+H]^+$ (сложный эфир бороновой кислоты), 326,04 $[M+H]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

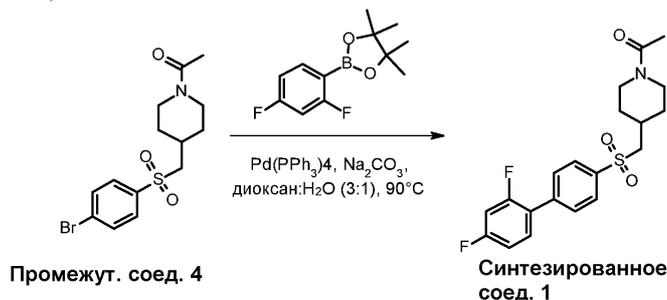
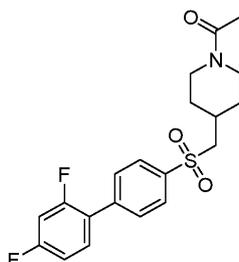


Схема синтеза 2

Синтезированное соединение 1. 1-(4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-01).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 4 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,500 г, 1,39 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,366 г, 1,52 ммоль) и карбоната натрия (0,367 г, 3,46 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (3:1, 8 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,160 г,

0,139 ммоль) в атмосфере аргона, и продувку аргоном продолжали в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-10% метанола в ДХМ). Соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,5% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил/вода; твердая фаза: диоксид кремния C₁₈) с получением указанного в заголовке синтезированного соединения 1 (0,220 г, 40%) в виде беловатого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=394,10$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,03 мин; чистота: 99,75%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 7,97 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,78 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,19 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,71 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,98 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 1H).

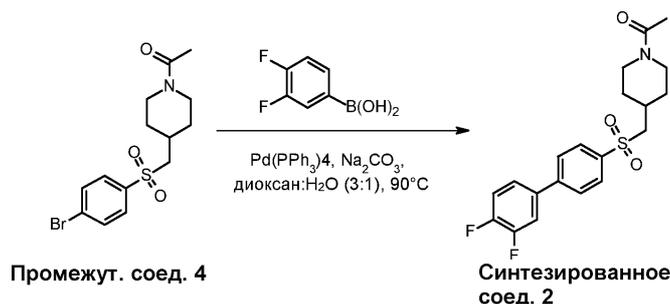
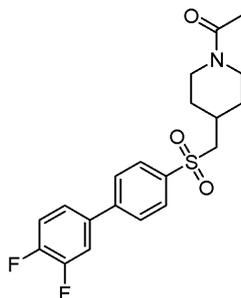


Схема синтеза 3

Синтезированное соединение 2. 1-(4-(((3',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-02).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 4 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,500 г, 1,38 ммоль), (3,4-дифторфенил)бороновой кислоты (0,263 г, 1,66 ммоль) и карбоната натрия (0,367 г, 3,46 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали путем продувки азотом в течение 5 мин с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,159 г, 0,138 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение еще 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 10-50% этилацетата в гексанах). Полученное соединение дополнительно очищали путем перемешивания с диэтиловым эфиром (25 мл) и н-пентаном (50 мл), твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 2) (0,410 г, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=393,85$ [M+H]⁺.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,06 мин; чистота: 99,22%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 7,98 (s, 4H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 4,21 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,72 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,36 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,00 (t, J=11,6 Гц, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 1H).

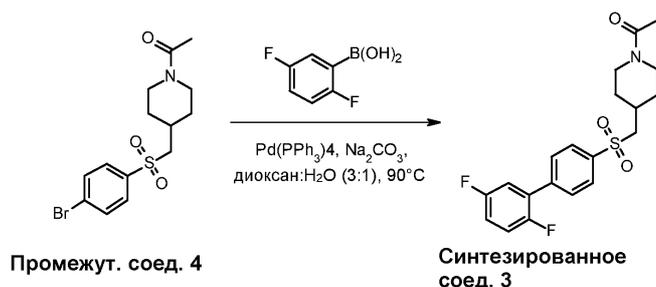
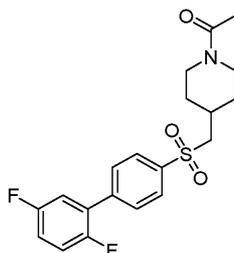


Схема синтеза 4

Синтезированное соединение 3. 1-(4-(((2',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-03).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 4 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,500 г, 1,38 ммоль), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,263 г, 1,66 ммоль) и карбоната натрия (0,367 г, 3,46 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали путем продувки азотом в течение 10 мин с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,159 г, 0,138 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение еще 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 10-50% этилацетата в гексанах). Полученное соединение дополнительно очищали путем перемешивания с диэтиловым эфиром и н-пентаном (50 мл), фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 3) (0,430 г, 79%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=394,05 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,79 мин; чистота: 99,43%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 8,02 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,87 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 4,23 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,74 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,38 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,02 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,57 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (dd, J=13,6 и 22,8 Гц, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,06 (m, 1H).

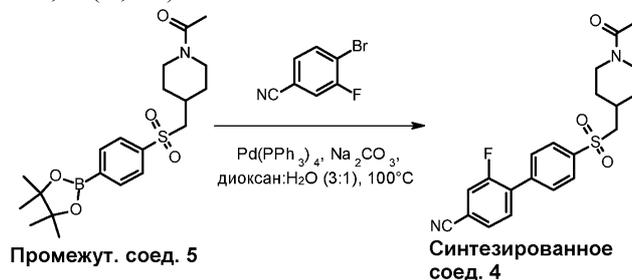
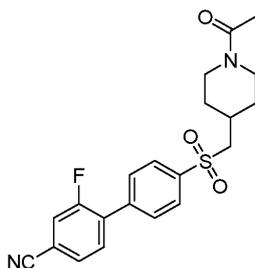


Схема синтеза 5

Синтезированное соединение 4. 4'-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (NASMP-04).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,750 г, 1,84 ммоль), 4-бром-3-фторбензонитрила (0,405 г, 2,03 ммоль) и карбоната натрия (0,487 г, 4,60 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,210 г, 0,180 ммоль) в атмосфере аргона и продувку аргоном продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-5% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 4) (0,210 г, 29%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=401,10 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,63 мин; чистота: 99,25%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,08-8,03 (m, 3H), 7,91-7,81 (m, 4H), 4,23 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,39 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,15-2,04 (шир. m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 1H).

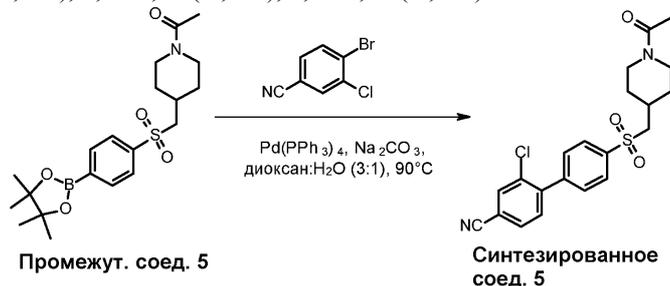
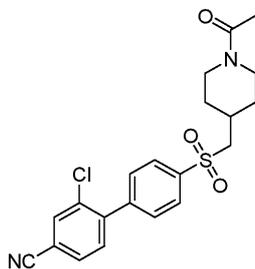


Схема синтеза 6

Синтезированное соединение 5. 4'-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (NASMP-05).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,750 г, 1,84 ммоль), 4-бром-3-хлорбензонитрила (0,438 г, 2,03 ммоль) и карбоната натрия (0,487 г, 4,60 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,213 г, 0,184 ммоль) в атмосфере аргона, и продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-5% метанола в ДХМ). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,5% муравьиная кислота в смеси ацетонитрил/вода; твердая фаза: C_{18} диоксид кремния) с получением указанного в заголовке соединения

(синтезированное соединение 5) (0,250 г, 32%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=417,10$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,01 мин; чистота: 99,52%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,24 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,96 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,38 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,16-2,04 (шир. m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,86-1,70 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,05 (m, 1H).

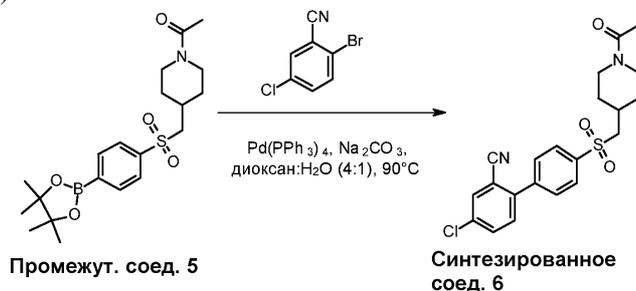
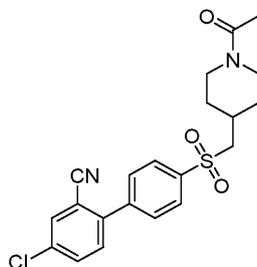


Схема синтеза 7

Синтезированное соединение 6. 4'-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-4-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (NASMP-06).



В реакционную пробирку добавляли раствор 2-бром-5-хлорбензонитрила (0,60 г, 2,77 ммоль), промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,35 г, 3,32 ммоль) и карбоната натрия (0,68 г, 6,42 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 15 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,32 г, 0,27 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере аргона и затем продували аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексане). После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (300 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 50% этилацетата в гексане, затем 60% этилацетата в ДХМ) с получением соединения, которое перемешивали в диэтиловом эфире (25 мл). Твердые вещества отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (50 мл), пентаном (50 мл) и сушили при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 6) (0,61 г 53%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=416,90$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,99 мин; чистота: 98,11%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,23 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,93 (dd, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,41 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,32-1,06 (m, 2H).

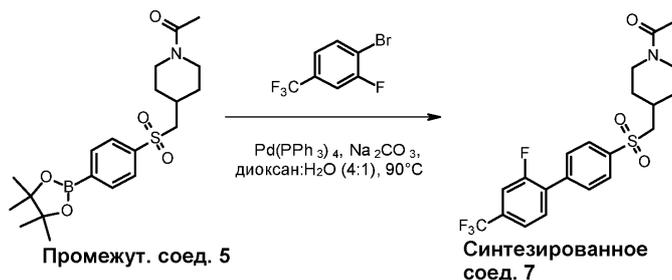
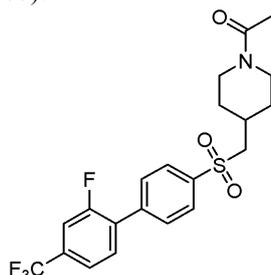


Схема синтеза 8

Синтезированное соединение 7. 1-(4-(((2'-Фтор-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-07).



В реакционную пробирку добавляли раствор 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензола (0,60 г, 2,47 ммоль), промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,21 г, 2,96 ммоль) и карбоната натрия (0,653 г, 6,17 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 15 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали путем продувки аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,29 г, 0,25 ммоль), а затем продували аргоном в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 50% этилацетата в гексане, затем 60% этилацетата в ДХМ) с получением соединения, которое перемешивали в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 7) (0,31 г, 28%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=443,90 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,60 мин; чистота: 99,66%.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 8,06 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,92-7,83 (m, 4H), 7,75 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,06 (m, 1H).

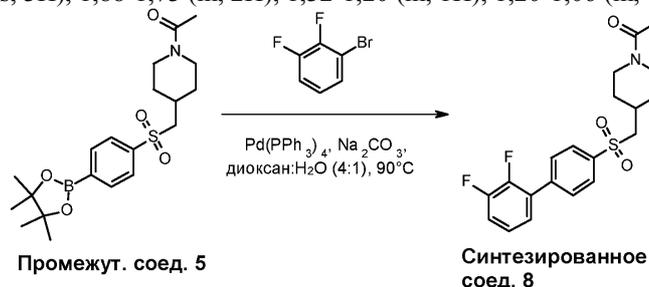
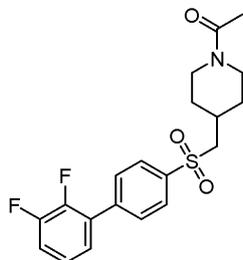


Схема синтеза 9

Синтезированное соединение 8. 1-(4-(((2,3'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-08).



В реакционную пробирку добавляли раствор 1-бром-2,3-дифторбензола (0,60 г, 3,11 ммоль), промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,52 г, 3,73 ммоль) и карбоната натрия (0,82 г, 7,77 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 15 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 30 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,36 г, 0,31 ммоль) и повторной продувкой аргоном в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 100% этилацетат). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температу-

ры, фильтровали через слой целита, слой целита промывали этилацетатом (50 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 0-100% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 8) (0,30 г, 25%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=393,95$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,98 мин; чистота: 95,43%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,01 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,84 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 4,20 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,70 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,35 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 1H), 1,18-1,04 (m, 1H).

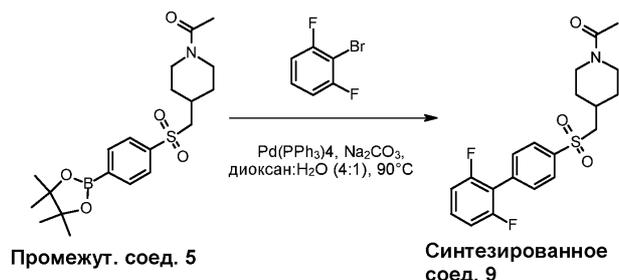
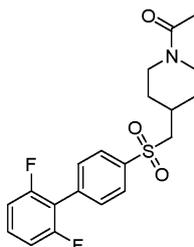


Схема синтеза 10

Синтезированное соединение 9. 1-(4-(((2',6'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-09).



В реакционную пробирку добавляли раствор 2-бром-1,3-дифторбензола (0,500 г, 2,59 ммоль), промежуточного соединения 5 1-(4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (2,109 г, 5,18 ммоль) и карбоната натрия (0,686 г, 6,47 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 50 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,299 г, 0,259 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере аргона, и продолжали продувку аргоном в течение еще 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 100% ДХМ, затем 20-50% этилацетат в ДХМ). Полученное соединение дополнительно очищали путем перемешивания в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 15 мин с последующим растиранием с помощью 10% этилацетата в диэтиловом эфире (15 мл). Твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 9) (0,190 г, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=394,00$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,88 мин; чистота: 98,49%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,04 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,29 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,23 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,75 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,39 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,03 (t, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,58 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (dd, $J=12,4$ и 25,2 Гц, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,06 (m, 1H).

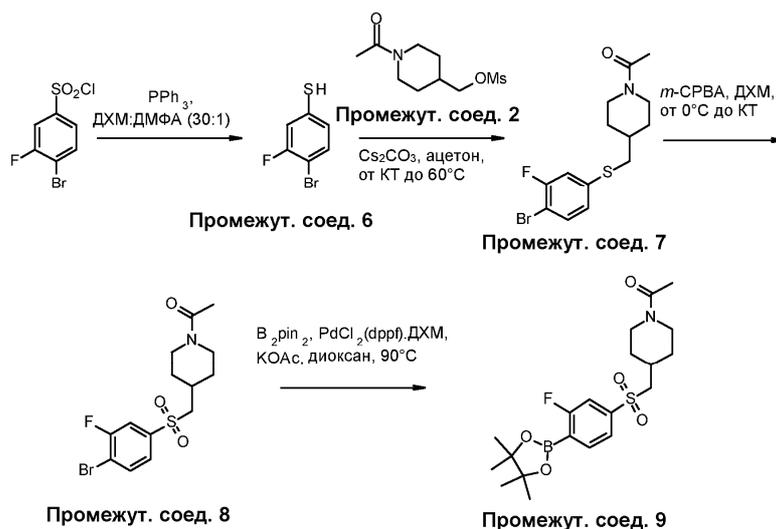
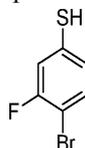


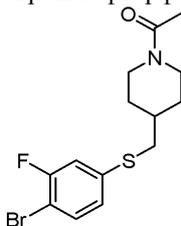
Схема синтеза 11

Промежуточное соединение 6. 4-Бром-3-фторбензолтиол.



К раствору трифенилфосфина (8,63 г, 32,91 ммоль) в ДХМ (30 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли 4-бром-3-фторбензолсульфонилхлорид (3,00 г, 10,97 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% этилацетат в гексане). После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 1 М водн. HCl (50 мл) и слои разделяли. Органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в 1 М водном NaOH (50 мл) и смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали диэтиловым эфиром (3×50 мл), нейтрализовали 1 М водн. HCl (60 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 6 (1,41 г, неочищенное) в виде бесцветного масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 7. 1-(4-(((4-Бром-3-фторфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

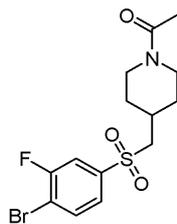


К раствору промежуточного соединения 6 4-бром-3-фторбензолтиола (1,30 г, 6,31 ммоль) в ацетоне (40 мл) добавляли карбонат цезия (3,73 г, 11,46 ммоль) в атмосфере аргона при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К полученной реакционной смеси добавляли промежуточное соединение 2 (1-ацетилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат (1,35 г, 5,73 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексане). После завершения реакции указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 10-50% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 7 (1,63 г, 82%) в виде бледно-желтого густого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=348,05$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 8. 1-(4-(((4-Бром-3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

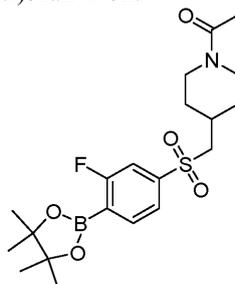


К раствору промежуточного соединения 7 1-(4-(((4-бром-3-фторфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,60 г, 4,62 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (60%) (3,98 г, 13,86 ммоль) порциями при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным тиосульфатом натрия (25 мл), слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 8 (1,63 г, неочищенное) в виде не совсем белого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=377,80$ $[M+H]^+$ (^{79}Br).

Промежуточное соединение 9. 1-(4-(((3-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.



В реакционную пробирку загружали раствор промежуточного соединения 8 1-(4-(((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,60 г, 4,23 ммоль), бис(пинаcolato)диборана (1,29 г, 5,07 ммоль) и ацетата калия (1,25 г, 12,69 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой газообразным азотом в течение 15 мин с последующим добавлением дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II), комплекса ДХМ (0,104 г, 0,126 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (75 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученный остаток перемешивали в пентане (2×25 мл), растворители декантировали и сушили твердые вещества при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 9 (3,01 г, неочищенное) в виде темно-коричневого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=343,90$ $[M+H]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

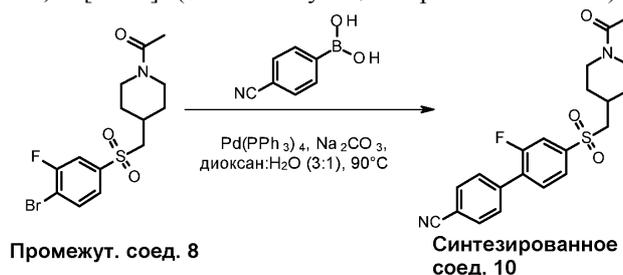
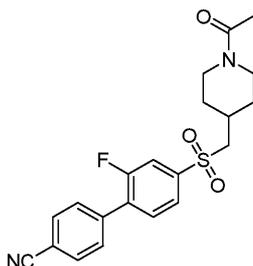


Схема синтеза 12

Синтезированное соединение 10. 4'-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонитрил (NASMP-10).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 8 1-(4-(((4-бром-3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,00 г, 2,64 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (0,427 г, 2,91 ммоль) и карбоната натрия (0,700 г, 6,61 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,306 г, 0,264 ммоль) в атмосфере аргона, и продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 10) (0,450 г, 43%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=401,05 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,86 мин; чистота: 98,37%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,96-7,86 (m, 3H), 7,84 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,23 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,74 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,45 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,15-2,04 (шир. m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 1H).

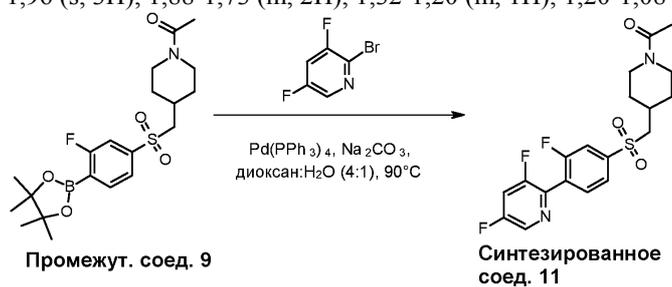
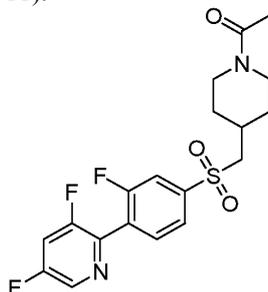


Схема синтеза 13

Синтезированное соединение 11. 1-(4-(((4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-фторфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-11).



В реакционную пробирку добавляли раствор 2-бром-3,5-дифторпиридина (0,60 г, 3,09 ммоль), промежуточного соединения 9 1-(4-(((3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,45 г, 3,40 ммоль) и карбоната натрия (0,76 г, 7,17 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (4:1, 15 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой газообразным аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,36 г, 0,30 ммоль) в атмосфере аргона, и продувку аргоном продолжали в течение еще 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией

на силикагеле (CombiFlash®, градиент 50-100% этилацетата в гексане). Соединение растирали с диэтиловым эфиром (25 мл), твердые вещества фильтровали и сушили. Соединение дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (подвижная фаза: 0,5% муравьиная кислота в смеси ацетонитрил/вода; твердая фаза: C_{18} диоксид кремния). Полученный продукт растворяли в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 11) (0,39 г, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=412,90 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,43 мин; чистота: 97,73%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,95-7,86 (m, 3H), 4,20 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,44 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,30-1,05 (m, 2H).

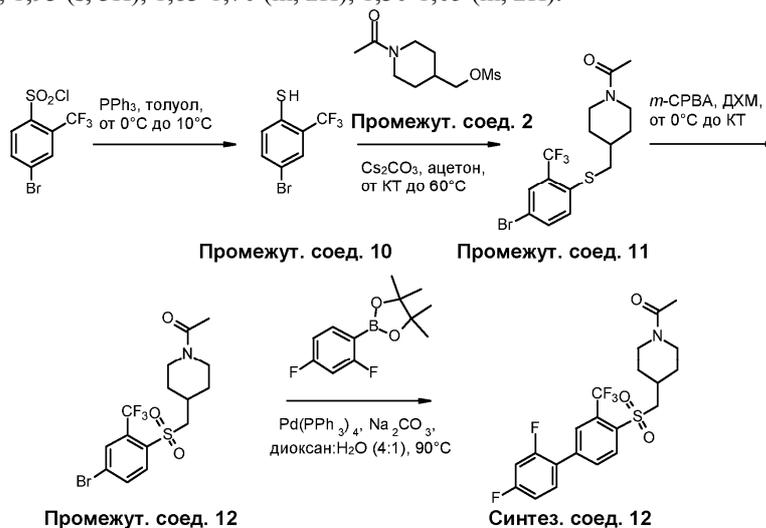
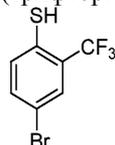


Схема синтеза 14

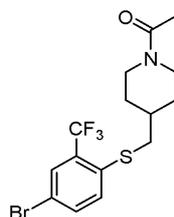
Промежуточное соединение 10. 4-Бром-2-(трифторметил)бензолтиол.



К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (4,00 г, 12,36 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли раствор трифенилфосфина (9,72 г, 37,09 ммоль) в толуоле (8 мл) по каплям при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре от 5 до 10°C в течение 45 мин. За ходом реакции следили с помощью ТСХ [подвижная фаза, 25% этилацетата в гексане]. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (8 мл), полученный осадок фильтровали и фильтрат направляли в разделительную воронку. Затем к фильтрату добавляли 1 N водный раствор КОН (20 мл), наблюдали три слоя и отбрасывали верхний слой. Остальные слои экстрагировали толуолом (2×50 мл) и отбрасывали слой толуола.

Водный слой подкисляли до pH~3 лимонной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 10 (3,00 г, неочищенное) в виде коричневой жидкости. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 11. 1-(4-(((4-Бром-2-(трифторметил)фенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.



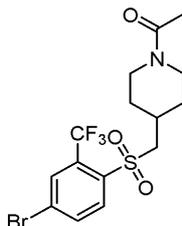
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 4-бром-2-(трифторме-

тил)бензолтиола (3,00 г, 11,68 ммоль) в ацетоне (20 мл), добавляли карбонат цезия (6,92 г, 21,24 ммоль) и раствор промежуточного соединения 2 (1-ацетилпиперидин-4-ил)метилметансульфоната (2,50 г, 10,62 ммоль) в ацетоне (5 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексане). После завершения реакции указанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200, градиент 0-70% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 11 (3,50 г 83%) в виде желтого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=398,15 [M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 12. 1-(4-(((4-Бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

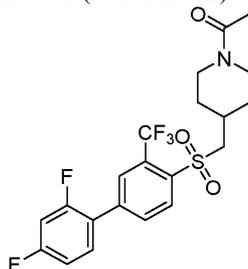


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 1-(4-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (3,50 г, 8,83 ммоль) в ДХМ (35 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (60%) (4,57 г, 26,49 ммоль) порциями при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и разделяли слои. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 12 (3,00 г) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z = 429,85 [M+H]^+$ (^{81}Br).

Синтезированное соединение 12. 1-(4-(((2',4'-дифтор-3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-12).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 12 1-(4-(((4-бром-2-(трифторметил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (1,00 г, 2,33 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,67 г, 2,80 ммоль) и карбоната натрия (0,61 г, 5,83 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 15 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали путем продувки аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,27 г, 0,23 ммоль) и повторной продувкой аргоном в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-100% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 12) (0,24 г, 22%) в виде белого липкого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=461,90 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,65 мин; чистота: 98,14%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,31 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,83-7,75(m, 1H), 7,53-7,46

(m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 4,26 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,75 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,40 (d, J=6,4 Гц, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,35-1,10 (m, 2H).

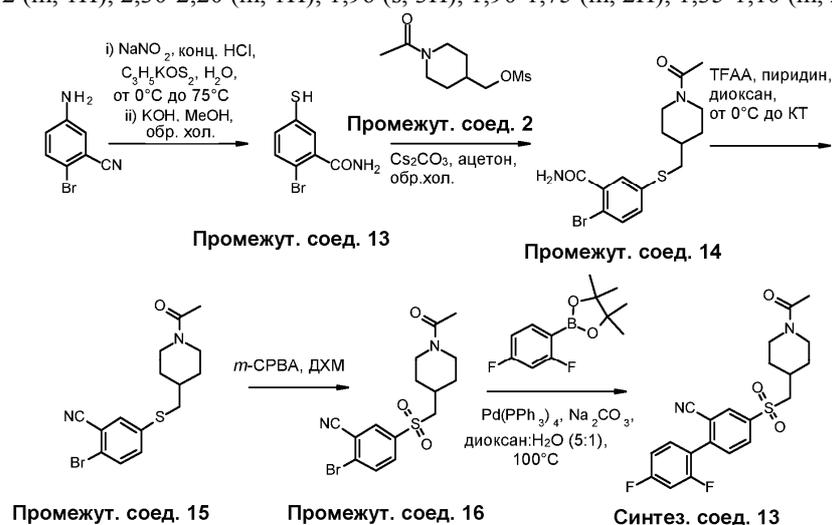
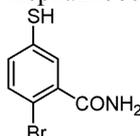


Схема синтеза 15

Промежуточное соединение 13. 2-Бром-5-меркаптобензамид.

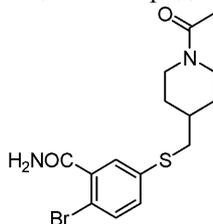


5-Амино-2-бромбензонитрил (2,00 г, 10,15 ммоль) растворяли в конц. HCl (4 мл) и охлаждали на ледяной бане до температуры 0°C. Раствор NaNO₂ (0,728 г, 10,55 ммоль) в воде (6 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 10 мин. Затем к раствору О-этилксантогената калия (3,31 г, 20,30 ммоль) в воде (6 мл) добавляли холодный раствор соли диазония. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и нагревали смесь при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH 8. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в метаноле (70 мл) и к нему добавляли свежемельченые гранулы KOH (2,84 г, 50,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 17 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (40 мл) и промывали полученную смесь диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 1-2 добавлением по каплям 3 N H₂SO₄ экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 13 (1,20 г, неочищенное) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z=233,85 [M+H]⁺ (⁸¹Br).

Промежуточное соединение 14. 5-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)тио)-2-бромбензамид.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13 2-бром-5-меркаптобензамида (1,10 г, 4,74 ммоль) и промежуточного соединения 2 (1-ацетилпиперидин-4-ил)метилметансульфоната (1,12 г, 4,74 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли карбонат цезия (1,85 г, 5,69 ммоль) при комнатной температуре. Указанную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

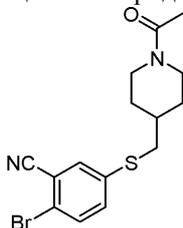
Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-50% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 14 (1,55 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=370,95$ $[M+H]^+$ (^{79}Br).

Промежуточное соединение 15. 5-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)тио)-2-бромбензонитрил.

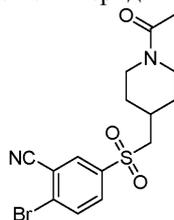


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 14 5-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)тио)-2-бромбензамида (1,50 г, 4,04 ммоль) и пиридина (0,652 мл, 8,08 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли TFAA (0,626 мл, 4,44 ммоль) по каплям при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-50% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 15 (1,35 г, 95%) в виде бледно-желтого густого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=352,95$ $[M+H]^+$ (^{79}Br).

Промежуточное соединение 16. 5-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2-бромбензонитрил.

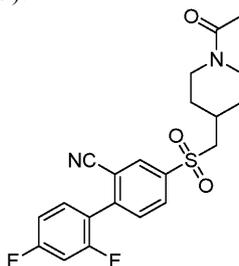


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15 5-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)тио)-2-бромбензонитрила (1,30 г, 3,69 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли метаклорпербензойную кислоту (55%) (3,47 г, 11,07 ммоль) порциями при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (70 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-60% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 16 (1,20 г, 84%) в виде коричневого густого масла.

Аналитические данные.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,44 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,19 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,69 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,41 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,25-1,01 (m, 2H).

Синтезированное соединение 13. 4-(((1-Ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (NASMP-13).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 16 5-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-2-бромбензонитрила (1,20 г, 3,11 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-

4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,897 г, 3,73 ммоль) и карбоната натрия (0,825 г, 7,78 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (5:1, 24 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом в течение 15 мин с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,36 г, 0,30 ммоль) в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-60% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 13) (0,40 г, 31%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=419,04 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 7,87 мин; чистота: 98,52%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,51 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,20 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,71 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,47 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,06 -2,96 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 1H).

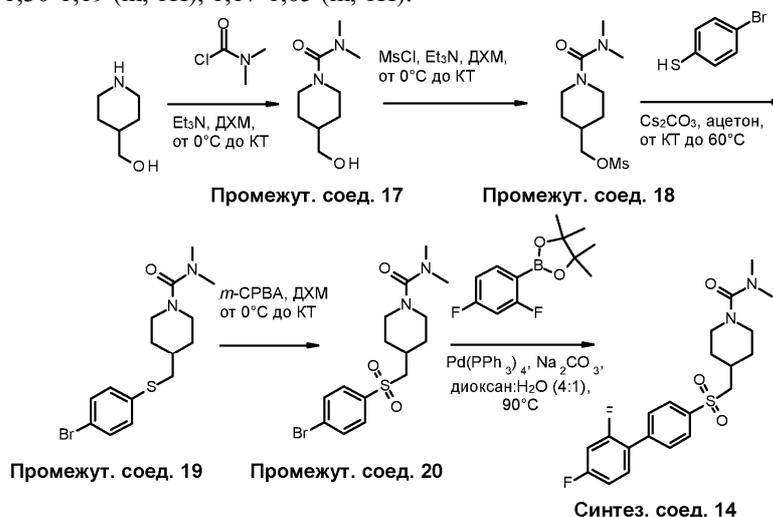
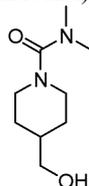


Схема синтеза 16

Промежуточное соединение 17. 4-(Гидроксиметил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид.

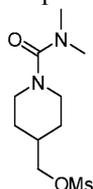


К перемешиваемому раствору пиперидин-4-илметанола (5,00 г, 43,41 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (12,70 мл, 91,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли диметилкарбамоилхлорид (4,19 мл, 45,50 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 17 (5,05 г, неочищенное) в виде бесцветного густого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=186,95 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 18. (1-(Диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат.

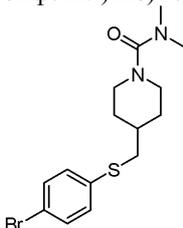


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 17 4-(гидроксиметил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (5,00 г, 26,84 ммоль) в ДХМ (50 мл), охлажденному при 0°C, добавляли триэтиламин (7,48 мл, 53,68 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (2,28 мл, 29,52 ммоль). Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (50 мл), слои разделяли и органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 18 (4,54 г, неочищенное) в виде бесцветного густого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=265,20$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19. 4-(((4-Бромфенил)тио)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид.

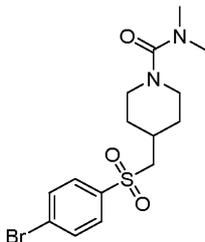


К перемешиваемому раствору 4-бромбензолтиола (3,14 г, 16,64 ммоль) в ацетоне (70 мл) добавляли карбонат цезия (9,85 г, 30,26 ммоль) в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли промежуточное соединение 18 (1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил)метилметансульфонат (4,00 г, 15,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 50-100% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 19 (3,20 г, 59%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=359,05$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 20. 4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид.

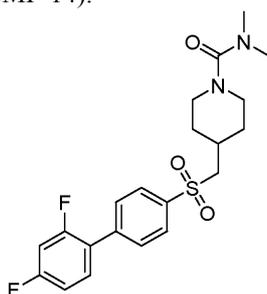


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19 4-(((4-бромфенил)тио)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (3,10 г, 8,67 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли метаклорпербензойную кислоту (60%) (7,48 г, 26,02 ммоль) при температуре 0°C. Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (50 мл), слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 20 (3,00 г, неочищенное) в виде не совсем белого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=388,90$ $[M+H]^+$ (^{79}Br).

Синтезированное соединение 14. 4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (NASMP-14).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 20 4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (1,00 г, 2,56 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,678 г, 2,82 ммоль) и карбоната натрия (0,629 г, 5,93 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 15 мл). Пробирку запаивали и дегазировали аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,296 г, 0,25 ммоль) в атмосфере аргона, и продувку аргоном продолжали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (2×150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 50-100% этилацетата в гексанах) с получением соединения, которое перемешивали в диэтиловом эфире (25 мл) в течение 15 мин. Твердые вещества фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (15 мл) и пентаном (15 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 14) (0,69 г, 64%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=422,95 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,33 мин; чистота: 99,26%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,01 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,82 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,72-7,58 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,46 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,36 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,77 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,32-1,20 (m, 2H).

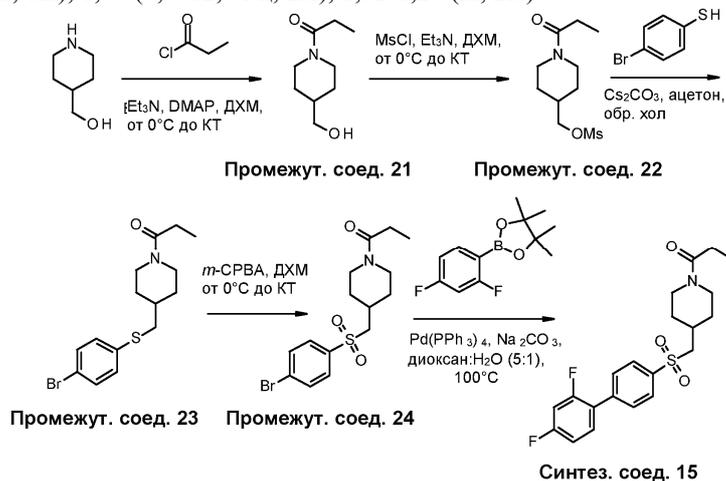
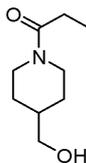


Схема синтеза 17

Промежуточное соединение 21. 1-(4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он.



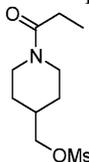
К перемешиваемому раствору пиперидин-4-илметанола (5,00 г, 43,41 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли триэтиламин (7,87 мл, 56,43 ммоль) и ДМАП (1,06 г, 8,68 ммоль) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане до 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли пропионилхлорид (4,17 мл, 47,75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 10% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный

органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 21 (4,25 г, неочищенное) в виде бесцветного масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=172,00 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 22. (1-Пропионилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат.

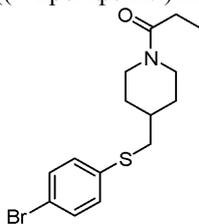


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 21 1-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (4,20 г, 24,53 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (4,44 мл, 31,88 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (2,28 мл, 29,43 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (2×60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 22 (4,41 г, неочищенное) в виде коричневого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=250,10 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 23. 1-(4-(((4-Бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он.

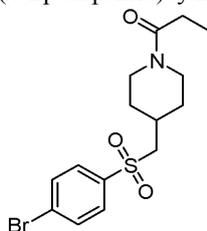


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22 (1-пропионилпиперидин-4-ил)метилметансульфоната (4,30 г, 17,25 ммоль) и 4-бромбензолтиола (3,59 г, 18,97 ммоль) в ацетоне (60 мл) добавляли карбонат цезия (6,74 г, 20,70 ммоль) при комнатной температуре. Указанную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. К полученному остатку добавляли воду (80 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-60% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 23 (4,85 г, 82%) в виде липкого желтого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=344,15 [M+H]^+ (^{81}\text{Br})$.

Промежуточное соединение 24. 1-(4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он.



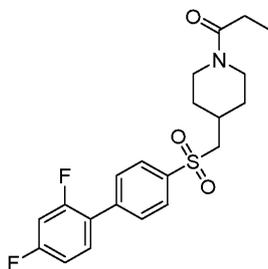
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23 1-(4-(((4-бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (4,80 г, 14,02 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (55%) (13,24 г, 42,21 ммоль) порциями при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-80% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 24 (4,30 г, 82%) в виде желтого густого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=374,10 [M+H]^+$ (^{79}Br).

Синтезированное соединение 15. 1-(4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (NASMP-15).



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 24 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она (1,60 г, 4,27 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,23 г, 5,13 ммоль) и карбоната натрия (1,13 г, 10,72 ммоль) в смеси 1,4-диоксан-вода (5:1, 30 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (0,495 г, 0,427 ммоль) в атмосфере аргона, а затем продували аргоном в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-70% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 15) (0,73 г, 42%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=408,10 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,40 мин; чистота: 99,03%.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,82 (dd, $J=7,6, 0,8$ Гц, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,25 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,36 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,99 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,58 (t, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,27 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,30-1,06 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

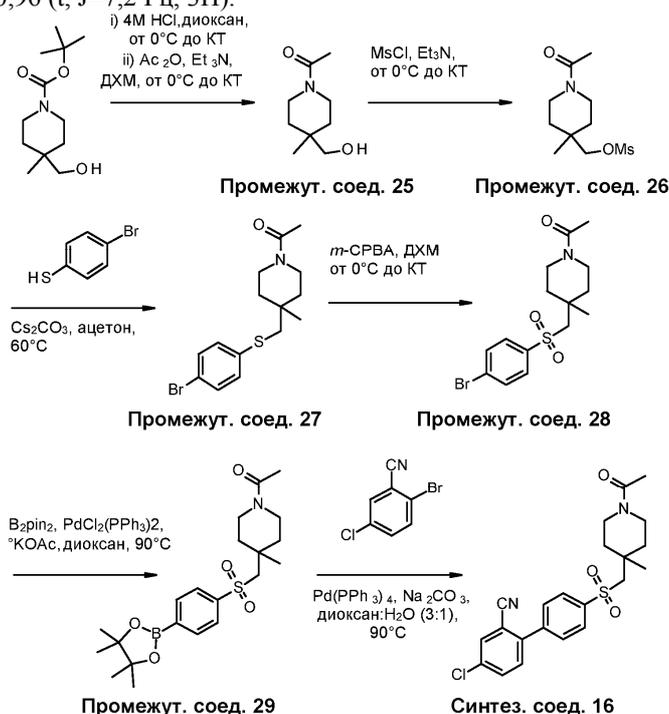
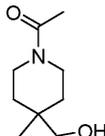


Схема синтеза 18

Промежуточное соединение 25. 1-(4-(Гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он.

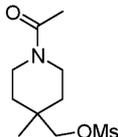


К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,50 г, 10,90 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением белого твердого вещества (1,90 г, неочищенное). К перемешиваемому раствору неочищенного соединения в ДХМ (40 мл) добавляли триэтиламин (6,40 мл, 45,84 ммоль), а затем уксусный ангидрид (1,20 мл, 12,61 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 25 (1,59 г, неочищенное) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=171,90 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 26. (1-Ацетил-4-метилпиперидин-4-ил)метилметансульфонат.

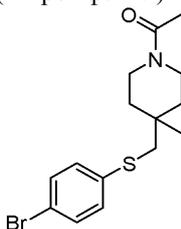


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 25 1-(4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (1,59 г, 9,28 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтиламин (2,58 мл, 18,57 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,79 мл, 10,21 ммоль) при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакцию смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 26 (1,88 г, неочищенное) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=250,00 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 27. 1-(4-(((4-Бромфенил)тио)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он.

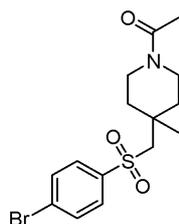


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 26 (1-ацетил-4-метилпиперидин-4-ил)метилметансульфоната (1,88 г, 7,54 ммоль) и 4-бромбензолтиола (1,56 г, 8,29 ммоль) в ацетоне (35 мл) добавляли карбонат цезия (4,91 г, 15,08 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакцию смесь нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексане). После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-70% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 27 (1,00 г, 39%) в виде желтого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=343,90 [M+H]^+ (^{81}\text{Br})$.

Промежуточное соединение 28. 1-(4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он.

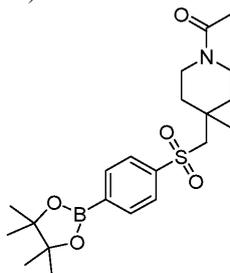


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 27 1-(4-(((4-бромфенил)тио)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (1,00 г, 2,92 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли мета-хлорпербензойную кислоту (60%) (2,52 г, 8,76 ммоль) порциями при температуре 0°C. Указанную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (10 мл) и перемешивали до полного растворения твердого вещества. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×25 мл) и солевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 28 (1,00 г, неочищенное) в виде желтого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=376,05$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 29. 1-(4-Метил-4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он.

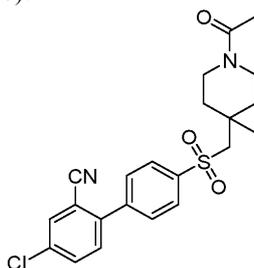


В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 28 1-(4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (1,00 г, 2,67 ммоль), бис(пинаколато)диборана (0,814 г, 3,20 ммоль) и ацетата калия (0,786 г, 8,01 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом в течение 15 мин с последующим добавлением бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (0,038 г, 0,053 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота, а затем снова продували азотом в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 100% этилацетат). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растирали с пентаном (2×25 мл), твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 29 (0,93 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=340,05$ $[M+H]^+$ (соответствующая бороновая кислота).

Синтезированное соединение 16. 4'-(((1-Ацетил-4-метилпиперидин-4-ил)метил)сульфонил)-4-хлор-[1,1'-бифенил]-2-карбонитрил (NASMP-16).



В реакционную пробирку добавляли раствор 2-бром-5-хлорбензонитрила (0,400 г, 1,85 ммоль), промежуточного соединения 29 1-(4-метил-4-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)фенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (0,934 г, 2,22 ммоль) и карбоната натрия (0,490 г, 4,63 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1, 13 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 15 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,213 г, 0,184 ммоль) в атмосфере аргона, а затем снова продували аргоном в течение 5 мин. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 100% этилацетат). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-100% этилацетата в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 16) (0,50 г, 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=431,05 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,26 мин; чистота: 98,56%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,23 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,93 (dd, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,50 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

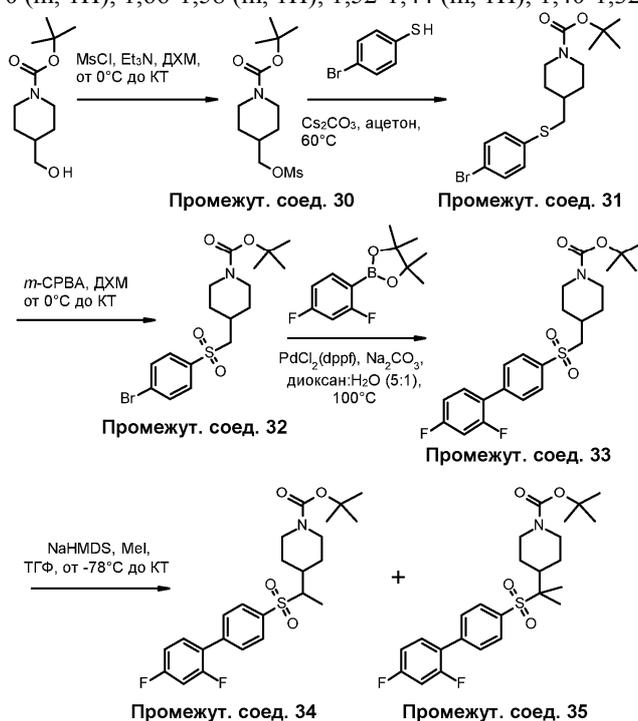
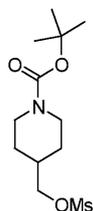


Схема синтеза 19

Промежуточное соединение 30. Трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

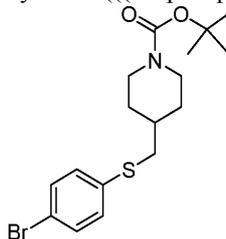


К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (15,0 г, 69,67 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли триэтиламин (19,42 мл, 139,34 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали в течение 10 мин при той же температуре. Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (5,93 мл, 76,64 ммоль) к реакции при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 30% этилацетата в гексанах). После завершения реакции ее гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 30 (21,0 г, неочищенное) в виде желтоватого вязкого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,06 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,95 (шир. d, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,70 (шир. s, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,65 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,14-1,02 (m, 2H).

Промежуточное соединение 31. Трет-бутил-4-(((4-бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилат.



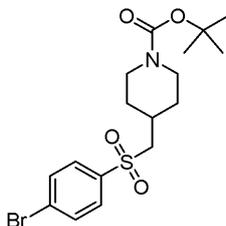
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 30 трет-бутил-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (21,0 г, 71,57 ммоль) в ацетоне (150 мл) добавляли 4-бромбензолтиол (14,88 г, 78,73 ммоль) и карбонат цезия (46,64 г, 143,15 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Указанную реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (100 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 31 (18,0 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=332,00$ $[\text{M}^{-t}\text{Bu}+\text{H}]^+$ (^{81}Br).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,43-7,39 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 4,11 (шир. s, 2H), 2,83 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,83 (d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,24-1,12 (m, 2H).

Промежуточное соединение 32. Трет-бутил-4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

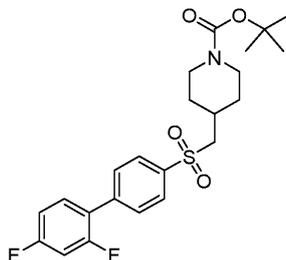


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 31 трет-бутил-4-(((4-бромфенил)тио)метил)пиперидин-1-карбоксилата (18,0 г, 46,58 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли метаклорпербензойную кислоту (60%) (40,2 г, 139,76 ммоль) порциями в течение 20 мин при температуре 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 40% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-40% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 32 (9,50 г, 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,82-7,71 (m, 4H), 4,07 (шир. s, 2H), 3,01 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,88 (d, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,20 (m, 2H).

Промежуточное соединение 33. Трет-бутил-4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.



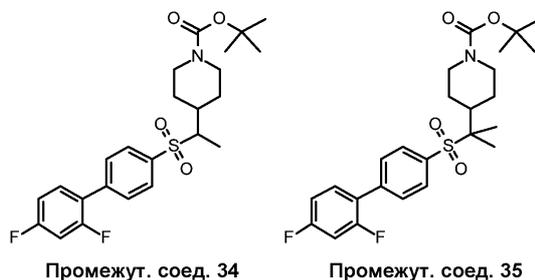
В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 32 трет-бутил-4-(((4-

бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 4,78 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,37 г, 5,73 ммоль) и карбоната натрия (1,51 г, 14,34 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (5:1, 12 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом в течение 10 мин с последующим добавлением дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (0,349 г, 0,478 ммоль) в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 40% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-70% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 33 (1,80 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=352,05$ $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 34 и промежуточное соединение 35. Трет-бутил-4-(1-((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 34) и трет-бутил 4-(2-(2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 35).



Промежут. соед. 34

Промежут. соед. 35

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 33 трет-бутил-4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,21 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли раствор NaHMDS (17,72 мл, 17,72 ммоль, 1 М в ТГФ) при температуре -78°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли метилиодид (1,10 мл, 17,72 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 40% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-40% этилацетата в гексанах) с получением промежуточного соединения 35 (0,350 г, 33%) в виде твердого вещества белого цвета совместно с монометилированным соединением, промежуточным соединением 34 (0,055 г, 5%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

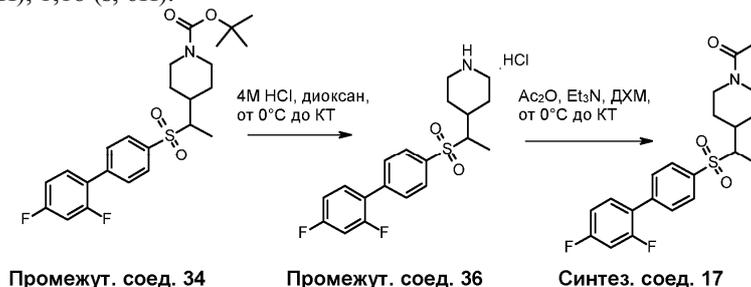
Промежуточное соединение 34.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=488,15$ $[M+Na]^+$.

Промежуточное соединение 35.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=502,60$ $[M+Na]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 7,91 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 4,00 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,76-2,55 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,30-1,18 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).



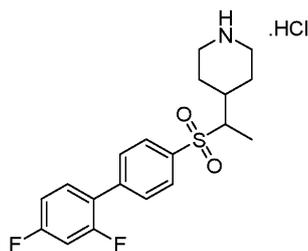
Промежут. соед. 34

Промежут. соед. 36

Синтез. соед. 17

Схема синтеза 20

Промежуточное соединение 36. 4-(1-((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)этил)пиперидина гидрохлорид.

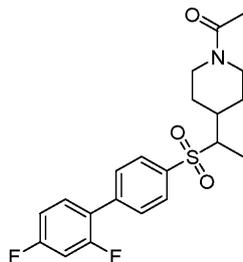


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 34 трет-бутил-4-(1-((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,055 г, 0,118 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (2 мл) при температуре 0°C. Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 36 (0,045 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества в форме гидрохлоридной соли. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=366,10 [M+H]^+$ (свободное основание).

Синтезированное соединение 17. 1-(4-(1-((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)этил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-17).



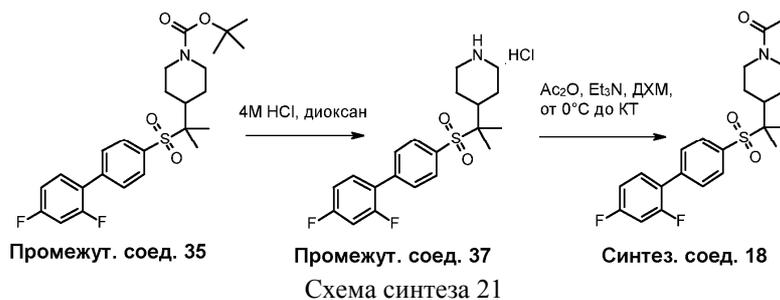
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 36 4-(1-((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)этил)пиперидина гидрохлорида (0,045 г, 0,112 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли триэтиламин (0,039 мл, 0,280 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Затем к реакции добавляли уксусный ангидрид (0,011 мл, 0,112 ммоль) при той же температуре. Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 10-50% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 17) (0,012 г, 26%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=408,05 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,26 мин; чистота: 96,98%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,26 (dt, $J=2,0$ и 8,4 Гц, 1H), 4,42 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,06-2,92 (m, 1H), 2,60 -2,40 (m, 1H; объединен с пиком растворителя), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,97 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,81 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).



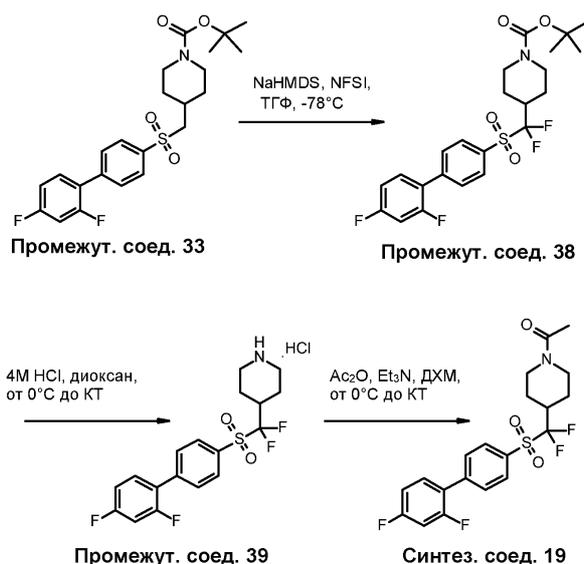
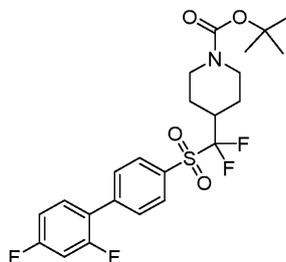


Схема синтеза 22

Промежуточное соединение 38. Трет-бутил 4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилат.



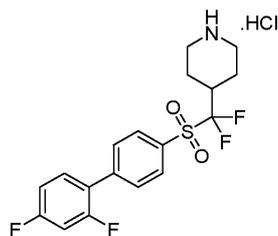
Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 33 трет-бутил-4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,800 г, 1,77 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) охлаждали до -78°C . Затем добавляли раствор N-фторбензолсульфонимида (NFSI) (2,79 г, 8,85 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл), затем раствор NaHMDS (7,08 мл, 14,17 ммоль, 2 М в ТГФ) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 30% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-25% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 38 (0,665 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=432,30$ $[\text{M}-^t\text{Bu}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 8,04 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,26 (шир. s, 2H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,12 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Промежуточное соединение 39. 4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидина гидрохлорид.



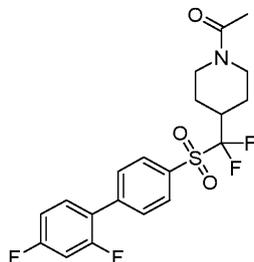
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 38 трет-бутил-4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,660 г, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (20 мл) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного со-

единения 39 (0,500 г, неочищенное) в виде желтоватого клейкого вещества в виде гидрохлоридной соли. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=388,30$ $[M+H]^+$ (свободное основание).

Синтезированное соединение 19. 1-(4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-19).



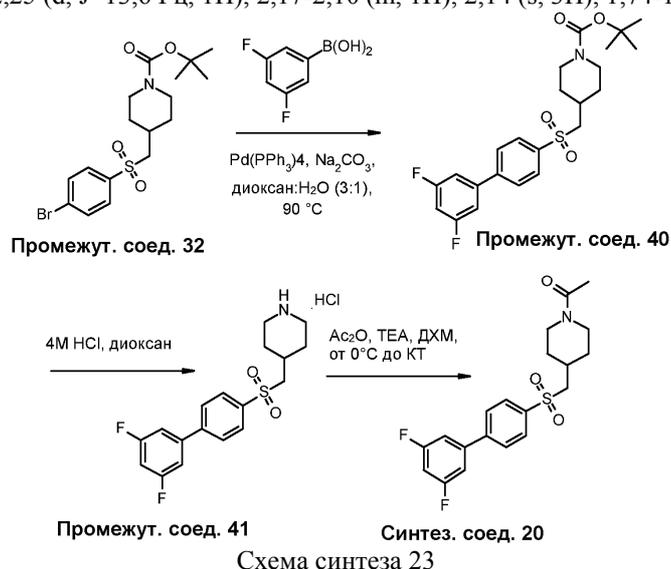
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 39 гидрохлорида 4-(((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)дифторметил)пиперидина (0,400 г, 0,943 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,329 мл, 2,359 ммоль) при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли ацетилхлорид (0,081 мл, 1,132 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-50% этилацетата в гексанах) с получением (синтезированного соединения 19) (0,205 г, 51%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

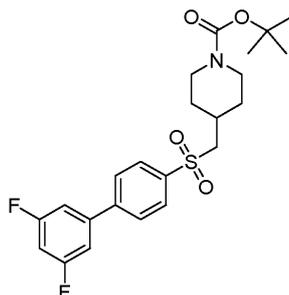
ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=430,05$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ [метод: колонка: X-Select CSH C18 (4,6×150) мм, 5 мкм; подвижная фаза: А - 0,1% ТФУ в воде; В - ацетонитрил; объем впрыска: 5,0 мкл. Скорость потока: 1,2 мл/мин; градиентная программа: время (мин)/В конц.: 0,01/5, 1,0/5, 8,0/100, 12,0/100, 14,0/5, 18,0/5; время удерживания: 8,37 мин; чистота: 95,96%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 8,04 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,76 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,80 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,96 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,16 (t, J=13,6 Гц, 1H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,62 (t, J=12,0 Гц, 1H), 2,25 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,74-1,55 (m, 2H).



Промежуточное соединение 40. Трет-бутил-4-(((3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилат.



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 32 трет-бутил-4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,39 ммоль), (3,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,566 г, 3,585 ммоль) и карбоната натрия (0,633 г, 5,975 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1, 21 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением к реакционной смеси тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,276 г, 0,239 ммоль) в атмосфере аргона и продувку аргоном продолжали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексанах).

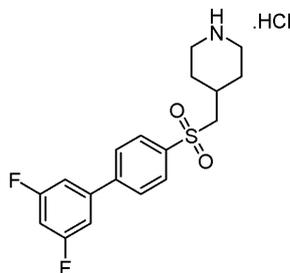
После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CombiFlash®, градиент 0-80% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 40 (0,650 г, 60%) в виде желтого масла.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=351,95$ [M-Вос+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 8,01 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,06 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,76 (t, J=10,8 Гц, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,91 (шир. d, J=11,2 Гц, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 2H).

Промежуточное соединение 41. 4-(((3',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидина гидрохлорид.

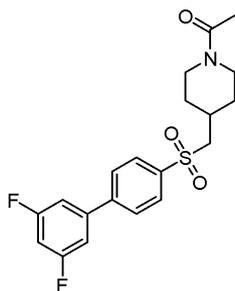


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40 трет-бутил-4-(((3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,650 г, 1,439 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетат в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 41 (0,460 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества в виде гидрохлоридной соли. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=352,00$ [M+H]⁺ (свободное основание).

Синтезированное соединение 20. 1-(4-(((3',5'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-20).



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 41 4-(((3',5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидина гидрохлорида (0,460 г, 1,185 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,495 мл, 3,555 ммоль), затем уксусный ангидрид (0,144 мл, 1,422 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 5% метанол в ДХМ). После завершения реакции реакцию смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (2×25 мл) и насыщенным соевым раствором (2×25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали путем растирания с диэтиловым эфиром (2×25 мл), твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (синтезированное соединение 20) (0,310 г, 67%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=394,00 [M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,12 мин; чистота: 99,24%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,06-7,98 (m, 4H), 7,58 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 4,23 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,38 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,30-1,19 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 1H).

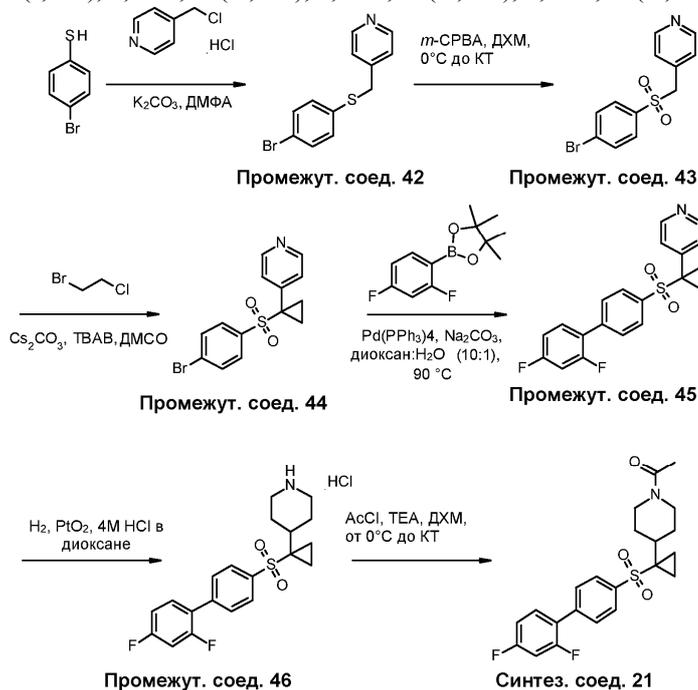
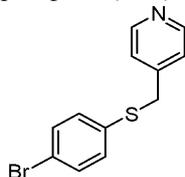


Схема синтеза 24

Промежуточное соединение 42. 4-(((4-Бромфенил)тио)метил)пиридин.



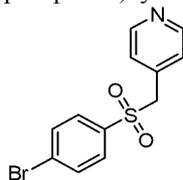
К перемешиваемому раствору 4-бромбензолтиола (5,00 г, 26,44 ммоль) в ДМФА (50 мл), добавляли 4-(хлорметил)пиридина гидрохлорид (4,33 г, 26,44 ммоль) и карбонат калия (12,79 г, 92,55 ммоль) при

комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 30% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 42 (6,00 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=281,75$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 43. 4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)пиридин.

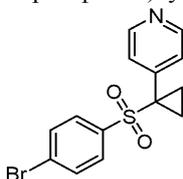


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 42 4-(((4-бромфенил)тио)метил)пиридина (6,00 г, 21,41 ммоль) в ДХМ (100 мл), охлажденному при температуре 0°C, добавляли порциями мета-хлорбензойную кислоту (60%) (13,55 г, 47,11 ммоль) в течение 20 мин. Указанную реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали насыщенным водным тиосульфатом натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбонатом натрия (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-40% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 43 (3,30 г, 49%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=313,85$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

Промежуточное соединение 44. 4-(1-((4-Бромфенил)сульфонил)циклопропил)пиридин.



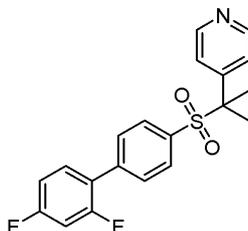
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 43 4-(((4-бромфенил)сульфонил)метил)пиридина (2,00 г, 6,41 ммоль) в ДМСО (10 мл), добавляли 1-бром-2-хлорэтан (2,76 г, 19,22 ммоль), карбонат цезия (6,26 г, 19,22 ммоль) и тетра-н-бутиламмонийбромид (0,413 г, 1,28 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 50% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-25% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 44 (1,50 г, 69%) в виде твердого вещества белого цвета.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=339,75$ $[M+H]^+$ (^{81}Br).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,48 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,78 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Промежуточное соединение 45. 4-(1-((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)циклопропил)пиридин.



В реакционную пробирку добавляли раствор промежуточного соединения 44 4-(1-((4-бромфенил)сульфонил)циклопропил)пиридина (1,00 г, 2,96 ммоль), 2-(2,4-дифторфенил)-4,4,5,5-

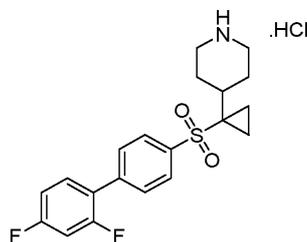
тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,851 г, 3,55 ммоль) и карбоната натрия (0,783 г, 7,39 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (10:1, 11 мл). Пробирку герметично закрывали и дегазировали продувкой азотом в течение 10 мин с последующим добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,341 г, 0,296 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота, и продувку азотом продолжали в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 60% этилацетата в гексанах). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш, градиент 0-40% этилацетата в гексанах) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 45 (0,800 г, 73%) в виде коричневого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=372,00$ $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 8,47 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Промежуточное соединение 46. 4-(1-((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)циклопропил)пиперидина гидрохлорид.

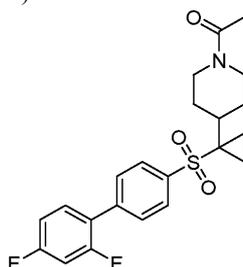


В реактор Парра добавляли раствор промежуточного соединения 45 4-(1-((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)циклопропил)пиперидина (0,500 г, 1,35 ммоль) в 4 М растворе HCl в 1,4-диоксане (10 мл). Реактор Парра вакуумировали и заполняли азотом. В реакционную смесь добавляли диоксид платины (50 мг, 10% мас./мас.) в атмосфере азота. Реактор Парра вакуумировали и заполняли водородом. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода при 100 фунтов/кв. дюйм. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 70% этилацетат в гексанах). Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали метанолом (100 мл) и водой (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 46 в виде гидрохлоридной соли (0,410 г, неочищенное, 35% чистота по ЖХ-МС) в виде вязкой жидкости. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=378,00$ $[M+H]^+$ (свободное основание).

Синтезированное соединение 21. 1-(4-(1-((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)циклопропил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-21).



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 46 4-(1-((2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)циклопропил)пиперидина гидрохлорида [0,410 г (35% чистоты), 0,346 ммоль] в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,097 мл, 0,691 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением к реакции ацетилхлорида (0,030 мл, 0,415 ммоль). Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (подвижная фаза: 80% этилацетата в гексанах). После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш, градиент 0-60% этилацетата в гексанах). Продукт дополнительно растирали с диэтиловым эфиром (2x5 мл) при 0°C в течение 15 мин. Твердые вещества отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением синтезированного соединения 21 (0,073 г, 50%) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные.

ЖХ-МС (ИЭР) $m/z=420,10$ $[M+H]^+$.

ВЭЖХ (см. общий метод): время удерживания: 8,32 мин; чистота: 95,11%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,00 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,32 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,72 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,88 (t, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,33 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,40 (шир. s, 2H), 1,08 (шир. s, 2H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,92-0,80 (m, 1H).

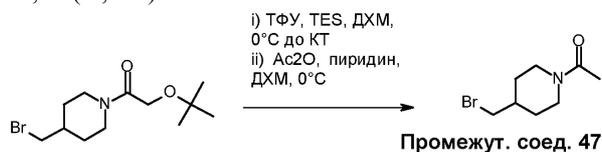
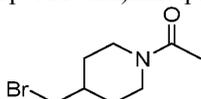


Схема синтеза 25

Промежуточное соединение 47. 1-[4-(Бромметил)пиперидин-1-ил]этанон.



В колбу объемом 2 л с фланцем в атмосфере N_2 загружали 1-[4-(бромметил)пиперидин-1-ил]-2-(трет-бутокс)этанон (45 г, 0,153 моль), ДХМ (900 мл) и триэтилсилан (21,6 мл, 0,255 моль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры 10°C и по каплям загружали ТФУ (107,1 мл, 0,631 моль) в течение 15 мин при температуре $10-15^\circ\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, при этом ВЭЖХ показала, что исходного материала не осталось. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного масла. Масло помещали в ДХМ (450 мл) и охлаждали до температуры 0°C . Затем по каплям загружали пиридин (39,1 мл, 0,483 моль) при температуре $0-5^\circ\text{C}$ в течение 15 мин с последующим добавлением Ac_2O (46,1 мл, 0,488 моль) при температуре $0-5^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре $0-5^\circ\text{C}$, при этом ВЭЖХ показала 2,0% промежуточного соединения и 93,8% продукта. Реакционную смесь промывали 1 М HCl (225 мл) и водный слой обратно экстрагировали ДХМ (225 мл). Органические слои объединяли и промывали водой (225 мл \times 2) и 10% раствором натрия хлорида (225 мл \times 2). Органические слои отделяли и сушили над сульфатом магния, а затем концентрировали с получением 50,4 г неочищенного продукта с чистотой 94,31% по ВЭЖХ. Неочищенный продукт затем очищали на диоксиде кремния (2,25 кг), загружали в 1% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ и элюировали, используя 1-3% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$. Чистые фракции по ТСХ концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 47 (29,7 г, 88%) с чистотой 98,9% по данным ВЭЖХ и $>95\%$ по данным ЯМР.

Аналитические данные.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ (ppm) 4,67-4,61 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,30 (dq, $J=8,0, 12,0$ Гц, 2H), 3,05 (td, $J=4,0, 12,0$ Гц, 1H), 2,53 (td, $J=4,0, 12,0$ Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 2H).

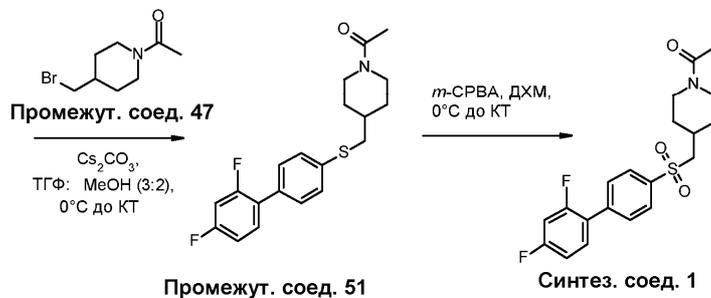
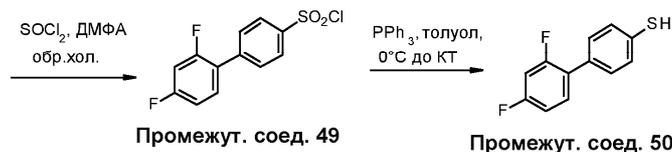
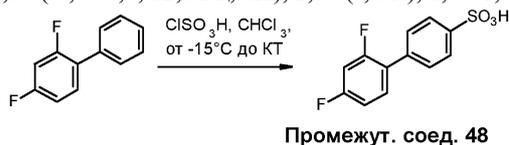
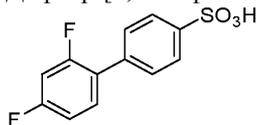


Схема синтеза 26

Промежуточное соединение 48. 2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-сульфовая кислота.

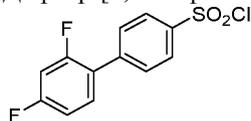


В колбу объемом 1 л с фланцем в атмосфере N_2 загружали 2,4-дифторбифенил (90 г, 0,473 моль) и хлороформ (509 мл). Затем по каплям загружали хлорсульфовую кислоту (53,1 мл, 0,799 моль) при температуре $-15^\circ C$ в течение 5 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом ВЭЖХ показала 0,9% исходного материала и 95,4% продукта. Затем N_2 барботировали через реакционную смесь в течение 15 мин, затем концентрировали в вакууме с получением твердого вещества белого цвета. Затем твердое вещество растворяли в EtOAc (422 мл) и гасили водой (333 мл). Затем водный раствор отделяли (плохое разделение) и по каплям загружали насыщенный рас-сол (422 мл) в органические растворы в течение 15 мин для получения густой суспензии белого цвета. Твердые вещества выделяли и промывали EtOAc (90 мл \times 2) перед сушкой в течение ночи при $50^\circ C$. В результате получено промежуточное соединение 48 (98,8 г, неочищенное) с чистотой $>95\%$ по данным ЯМР.

Аналитические данные.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 7,69-7,66 (m, 2H), 7,55 (dt, $J=6,7,8,9$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,05 (шир. s, 1H).

Промежуточное соединение 49. 2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид.

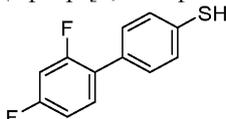


В колбу с фланцем объемом 2 л в атмосфере N_2 загружали промежуточное соединение 48 2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-сульфовую кислоту (98,8 г, 0,366 моль), тионилхлорид (766 мл, 10,50 моль) и ДМФА (1 мл, 12,9 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником ($79^\circ C$) в течение 8 ч, при этом анализ ВЭЖХ показал, что осталось 3,4% исходного материала и 95,0% продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, а затем азеотропировали из толуола (350 мл \times 2). Затем остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (500 мл), затем 10% раствором натрия хлорида (500 мл). Органические слои отделяли и сушили над сульфатом магния, а затем концентрировали в вакууме. В результате получили промежуточное соединение 49 (95,6 г, неочищенное) с чистотой 93,8% по данным ВЭЖХ и $>90\%$ по данным ЯМР.

Аналитические данные.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (ppm) 8,11 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,76 (dd, $J=4,0, 12,0$ Гц, 2H), 7,48 (dt, $J=4,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H).

Промежуточное соединение 50. 2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-тиол.

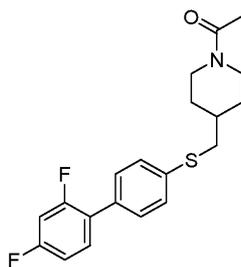


В колбу объемом 2 л с фланцем в атмосфере N_2 загружали промежуточное соединение 49 2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-сульфонилхлорид (90,0 г, 0,312 моль) и толуол (900 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до температуры $0^\circ C$ и по каплям загружали раствор трифенилфосфина (245,5 г, 0,936 моль) в толуоле (450 мл) при температуре $0-5^\circ C$ в течение 30 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом ВЭЖХ показала, что исходного материала не осталось. Реакционную смесь гасили 1 М HCl (225 мл), затем концентрировали в вакууме с удалением толуола. Затем оставшийся водный слой доводили до pH 10-11 с помощью 2 М раствора гидроксида калия (450 мл) для получения суспензии. Твердые вещества удаляли фильтрованием и промывали водой (900 мл \times 2). Затем фильтрат промывали эфиром (900 мл \times 4). Затем pH водного раствора доводили до pH 3-4 с помощью 1 М HCl (1 л) перед экстракцией этилацетатом (900 мл+450 мл). Затем органические слои отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали промежуточное соединение 50 (82,0 г, неочищенное) с чистотой 93,8% по данным ВЭЖХ и 75% по данным ЯМР.

Аналитические данные.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (ppm) 7,73-7,66 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 2H), 3,53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 51. 1-[4-({2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}сульфанил)пиперидин-1-ил]этанон.

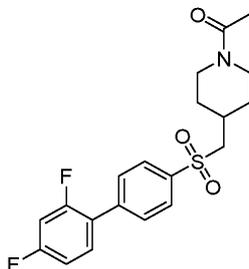


В 3-горлую колбу объемом 500 мл под N_2 загружали промежуточное соединение 50 2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-тиол (47,7 г, 0,215 моль), ТГФ (180 мл) и MeOH (120 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до температуры $0^\circ C$ и порциями загружали карбонат цезия (87,7 г, 0,269 моль) при температуре $0-5^\circ C$ в течение 15 мин. Затем по каплям загружали промежуточное соединение 47 1-[4-(бромметил)пиперидин-1-ил]этанон (29,5 г, 0,134 моль) в ТГФ (60 мл) при температуре $5-10^\circ C$ в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до температуры $60^\circ C$ в течение 45 мин, при этом ВЭЖХ показала, что промежуточного соединения 47 1-[4-(бромметил)пиперидин-1-ил]этанола не осталось. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали; твердые вещества промывали ТГФ (150 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc (600 мл) и водой (450 мл). Слои разделяли и водный слой обратно экстрагировали EtOAc (300 мл). Органические слои объединяли и сушили над сульфатом магния перед концентрированием в вакууме. Получили 63,6 г неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (3 кг), элюируя 1% MeOH/ДХМ. Чистые фракции концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения 51 (33,9 г, 70%) с чистотой 97,9% по данным ВЭЖХ и $>95\%$ по данным ЯМР.

Аналитические данные.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ (ppm) 7,44-7,33 (m, 5H), 6,97-6,86 (m, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 2H).

Синтезированное соединение 1. 1-(4-(((2',4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)сульфонил)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (NASMP-01).



В колбу объемом 1 л с фланцем в атмосфере N_2 загружали промежуточное соединение 51 1-[4-({2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-4-ил}сульфанил)пиперидин-1-ил]этанон (33,5 г, 0,093 моль) и ДХМ (400 мл). Реакционную смесь охлаждали до температуры $0^\circ C$ и порциями загружали m-CPBA (77%) (45,7 г, 0,278 моль) при температуре $0-5^\circ C$ в течение 45 мин. Затем указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. ВЭЖХ показала, что исходного материала не осталось. Реакционную смесь фильтровали, и растворы загружали обратно в колбу. Затем растворы охлаждали до температуры $0^\circ C$ и гасили насыщенным бикарбонатом натрия (340 мл). Слои разделяли и органические растворы промывали насыщенным тиосульфатом натрия (340 мл). Затем органические соединения разделяли и промывали бикарбонатом натрия (340 мл \times 2+170 мл) и тиосульфатом натрия (340 мл \times 2+170 мл). ВЭЖХ показала, что m-CPBA/хлорбензойной кислоты не осталось. Затем органические слои отделяли, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали (синтезированное соединение 1) (31,0 г, 84%) с чистотой 95,8% по данным ВЭЖХ и $>95\%$ по данным ЯМР.

Аналитические данные.

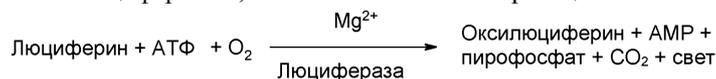
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 8,02 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,69 (td, $J=8,0$, 12,0 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,57 (td, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,26 (ddd, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1H), 1,13 (ddd, $J=4,0$, 12,0 Гц, 1H).

Биологические исследования.

Биологическое исследование 1. Анализ выделения АТФ в моноцитах.

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

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



Излучаемый свет пропорционален концентрации АТФ.

Клетки Thp1 высевали из расчета 112500 клеток на лунку в 125 мкл RPMI-1640 (без глюкозы) с 1% FBS в 96-луночные планшеты. Тестируемые соединения были приготовлены в виде 100 мМ растворов в ДМСО. Эти исходные растворы разбавляли в ДМСО, а затем разводили в 1000 раз в культуральной среде (RPMI) перед добавлением непосредственно в лунки, чтобы получить желаемую конечную концентрацию соединения. После 24-часовой инкубации при 37°C/5% CO₂ в каждую лунку добавляли ATPlite™ (Perkin Elmer) (1:10 об./об., 10 мкл). Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин и излучаемый свет определяли количественно на Viewluxe со временем измерения 0,3 с и сортировкой 4×4.

Средние результаты для каждого тестируемого соединения выражали в процентах (%) от среднего контрольного значения; они отражали жизнеспособность клеток.

Затем наносили на график средние значения для тестируемых концентраций и рассчитывали IC₅₀ путем подгонки данных к четырехпараметрическому уравнению для IC₅₀ с использованием программного обеспечения от Grafit (Erithacus Software). Каждый эксперимент повторяли дважды, и данные представлены как среднее значение IC₅₀ из обоих экспериментов.

Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 1

Анализ АТФ в моноцитах Thp1

Соединение	IC ₅₀ (мкМ) ⁽¹⁾
HMC-C-01-A	0,63
ABD899	0,2
ABD900	1,1
NASMP-01	1,0
NASMP-02	7,9
NASMP-03	3,0
NASMP-04	1,7
NASMP-05	1,1
NASMP-06	0,9
NASMP-07	0,8
NASMP-08	3,8
NASMP-09	1,4
NASMP-10	3,5
NASMP-11	1,6
NASMP-12	0,1
NASMP-13	1,7
NASMP-14	1,4
NASMP-15	0,6
NASMP-16	1,5
NASMP-17	4,6
NASMP-18	28,5 ⁽²⁾
NASMP-19	2,8
NASMP-20	18,1 ⁽²⁾
NASMP-21	6,1

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

⁽²⁾ Получено с использованием 8-точечного диапазона концентраций от 100 мкМ до 100 нМ с n=2 параллельных опытов на концентрацию. Данные представляют собой среднее значение из 2 независимых экспериментов.

Данные демонстрируют, что многие из соединений NASMP, описанных в настоящем документе, и, в частности, соединения NASMP-01, NASMP-07, NASMP-12 и NASMP-15, демонстрируют высокую активность в анализе АТФ в моноцитах Thp1, а также не теряют активность по сравнению с эталонными соединениями.

Биологическое исследование 2. Исследование в гепатоцитах человека.

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

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

Каждое соединение инкубировали в течение 0, 5, 15, 30, 45 или 60 мин. Реакции останавливали добавлением метанола, содержащего внутренний стандарт (1 мкМ толбутамида), в соответствующие моменты времени, перемешивали и помещали при температуре -20°C на ≥1 ч, чтобы погасить и дать возможность белку выпасть в осадок. Все образцы центрифугировали (2500×g, 20 мин, 4°C). Аликвоты анализировали с помощью ЖХ-МС/МС. Реакции проводили в двух повторностях при температуре 37°C.

Данные обрабатывали, и результаты отображались как \ln (концентрация) в зависимости от времени. Константу скорости выведения (наклон линии регрессии, k) рассчитывали по следующей формуле:

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

где $C(t)$ - концентрация в момент времени t , а

$C(0)$ - начальная концентрация.

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

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

Собственный клиренс (Cl_{int}) рассчитывали по следующей формуле:

$$Cl_{int} = \frac{k}{[cell]}$$

где $[cell]$ - это концентрация гепатоцитов в анализе.

Данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 2

Стабильность в гепатоцитах человека

Соединение	$t_{1/2}$ у человека (мин)	Cl_{int} у человека (мкл/мин/млн. клеток)
HMC-C-01-A	154	7,6
ABD899	149	9
ABD900	220	6,3
NASMP-01	>460,0	< 3,0
NASMP-02	>460,0	< 3,0
NASMP-03	>460,0	< 3,0
NASMP-05	NC	NC
NASMP-06	> 60,0	NC
NASMP-07	> 60,0	1,1
NASMP-09	> 412,5	< 3,4
NASMP-11	> 60,0	3,3
NASMP-12	NC	NC
NASMP-14	58,2	28,2
NASMP-15	> 60,0	NC
NASMP-16	> 60,0	NC
NASMP-18	352,2	3,8
NASMP-19	114,9	11,7
NASMP-20	>460,0	< 3,0
NASMP-21	104,2	13,4

NC=не рассчитано из-за высокой стабильности.

Данные демонстрируют, что многие из соединений NASMP, описанных в настоящем документе, продемонстрировали более высокую метаболическую стабильность, чем эталонные соединения, при этом NASMP-01, NASMP-02, NASMP-03, NASMP-05, NASMP-06, NASMP-09, NASMP-12, NASMP-15, NASMP-16, NASMP-18 и NASMP-20 продемонстрировали исключительно хорошую стабильность.

Биологическое исследование 3. Растворимость в воде.

Растворимость в воде измеряли следующим образом: уравнивали соединения в искусственном кишечном соке состояния "натощак" (FaSSIF) и количественно определяли при помощи спектрофотометрии.

FaSSIF был подготовлен так, как описано ниже.

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

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

таурохолат натрия: 3 мМ;

лецитин: 0,75 мМ;

осмолярность: 270 ± 10 мОсмоль;

pH: 6,5.

Растворимость в воде определяли добавлением известной концентрации тестируемого соединения (растворенного в ДМСО) в FaSSIF с последующей инкубацией в течение 16 ч. Оптическую плотность измеряли в конце периода инкубации для тестируемых соединений и использовали эталон для определения растворимости. Вкратце, для каждого определения готовили два образца: эталонный образец, состоящий из исходного раствора тестируемого соединения в ДМСО, разбавленного системным раствором (бесфосфатный буфер с низкой абсорбцией) и пропанолом; и исследуемый образец (приготовленный в трех экземплярах), состоящий из 0,5 мл FaSSIF с добавлением тестируемого соединения в концентрации 0,2 мМ. Каждый образец инкубировали при комнатной температуре в течение 16 ч при постоянном встряхивании при 250 об/мин. В конце периода инкубации 0,3 мл каждого образца фильтровали через фильтровальную пластину pION (PION, Уберн, Массачусетс, США), разбавляли 1:1 пропанолом и сканировали с помощью УФ-спектрофотометрии при λ_{max} (190-400 нМ) с использованием Spectra Max Plus - версия 2.1000 (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния, США) с программным обеспечением для определения растворимости $\mu\text{SOL Explorer}$ (pION, Уберн, Массачусетс, США).

Растворимость в FaSSIF рассчитывали по следующей формуле:

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

где OD - оптическая плотность;

C_г - концентрация стандарта (33,4 мкМ); и

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

Данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 3

Растворимость в FaSSIF

Соединение	Растворимость (мг/мл) ⁽¹⁾	Растворимость (мг/мл) ⁽²⁾
HMC-C-01-A	0,06 ⁽³⁾	
ABD899	0,06 ⁽³⁾	0,13
ABD900		0,12
NASMP-01	0,075	
NASMP-02	0,032	
NASMP-03	0,042	
NASMP-05	0,062	
NASMP-06	0,083	
NASMP-07	0,089	
NASMP-09	0,028	
NASMP-12	0,068	
NASMP-15	0,073	
NASMP-17	0,077	
NASMP-18	0,039	
NASMP-19	0,027	
NASMP-20	0,037	
NASMP-21	0,071	

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

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

⁽³⁾ Для соединений HMC-C-01-A и ABD899 проводили три параллельных опыта.

Данные продемонстрировали, что описанные в настоящем документе соединения NASMP имеют растворимость, эквивалентную растворимости эталонных соединений, при этом соединения NASMP-05, NASMP-06, NASMP-07, NASMP-12, NASMP-15, NASMP-17 и NASMP-21 имеют особенно хорошую растворимость.

Биологическое исследование 4. Идентификация метаболитов.

Для определения склонности соединений к образованию биарильного метаболита оценивали образование метаболитов у людей, крыс и собак.

Соответствующие сульфонамидные соединения (например, эталонное соединение HMC-C-01-A) вызывают образование биарилсульфонамидного метаболита (MET-001), который представляет собой стойкое соединение и имеет длительный период полувыведения. Кроме того, метаболит действует как индуктор метаболизма у крыс, что может затруднить оценку токсичности у грызунов. Следовательно, чем ниже склонность к образованию биарильного метаболита, тем выше пригодность соединения для разработки в качестве лекарственного средства для применения у людей.

Таблица 4

Эталонное соединение HMC-C-01-A и биарилсульфонамидный метаболит (MET-001)

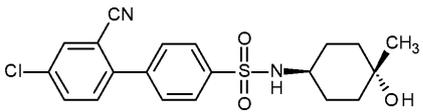
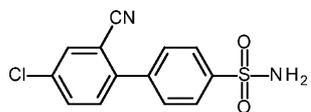
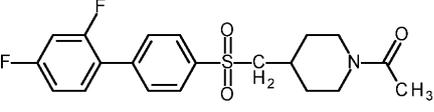
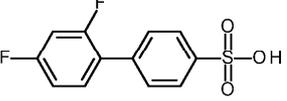
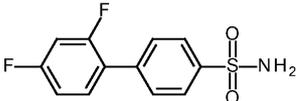
HMC-C-01-A	
MET-001	

Таблица 5

Соединение NASMP-01, предполагаемый биарильный метаболит (MET-002) и биарилсульфонамидная версия MET-002 (CMPD-003) (MET-002 и CMPD-003 не прогнозировались и не были обнаружены)

NASMP-01	
MET-002	
CMPD-003	

Исследования метаболизма лекарственных средств *in vitro* обычно проводят с использованием препаратов печени, таких как выделенные перфузированные печени, срезы печени, гомогенаты печени, выделенные криоконсервированные гепатоциты, субклеточные фракции печени (S9, цитозоль и микросомы) или рекомбинантных метаболизирующих ферментов, сверхэкспрессируемых в неэкспрессирующих клеточных системах, в частности, ферменты CYP. Криоконсервированные гепатоциты содержат все ферменты и кофакторы, необходимые для метаболизма лекарственных средств фазы I и фазы II, что делает их отличной моделью для оценки метаболической стабильности лекарственных средств и профилирования метаболитов *in vitro*.

Криоконсервированные гепатоциты человека, крысы (Sprague Dawley) и собаки (породы бигль) восстанавливали из жидкого азота и высевали при плотности посева 2×10^6 клеток/мл (>95% жизнеспособности). После 15-минутной инкубации при температуре 37°C образец удаляли для оценки во временной точке ноль (0 мин). Затем добавляли тестируемое соединение в конечной концентрации 10 мкМ и инициировали реакцию добавлением 250 мкл буфера Кребса-Хенселейта (КНВ, pH 7,4). Образцы инкубировали в течение 5, 15, 30 и 60 мин при 37°C/5% CO₂.

Все образцы были обработаны для анализа осаждением белка с использованием 500 мкл ледяного ацетонитрила и проанализированы подходящим методом ЖХ-МС/МС.

По завершении исследования результаты были выражены в виде обнаружения биарилового метаболита в конечной временной точке.

В следующей таблице показано присутствие или отсутствие биарильного метаболита в первичных инкубациях гепатоцитов для эталонного соединения НМС-С-01-А и NASMP-01.

Таблица 6

Обнаружение биарильных метаболитов

Соединение	Обнаружен ли биарильный метаболит
НМС-С-01-А	Да (MET-001)
NASMP-01	Нет

Данные показывают, что описанные в настоящем документе соединения NASMP значительно более пригодны для разработки в качестве лекарственного средства для применения у человека, чем эталонное соединение (НМС-С-01-А).

В то время как эталонное соединение НМС-С-01-А давало биарилсульфонамидный метаболит (MET001) в больших количествах, соединение NASMP-01 не вызывало образования биарилсульфонамидного метаболита CMPD-03 или биарилсульфоновой кислоты MET002.

Биологическое исследование 5. Анализ ионных каналов hERG.

Ингибирование ионного канала гена специфических калиевых каналов сердца человека (hERG) опосредует реполярирующий ток I_{Kr} в потенциале действия сердечной мышцы, что показывает, что он вносит свой вклад в электрическую активность, координирующую биение сердца. Когда способность hERG проводить электрический ток через клеточную мембрану подавляется или нарушается, это может привести к потенциально смертельному расстройству, называемому синдромом удлиненного интервала QT. Из-за этой связи между hERG и синдромом удлиненного интервала QT важно избегать ингибирования hERG при разработке лекарственных средств.

Активность соединений в отношении ионного канала hERG тестировали с использованием анализа связывания в стабильно трансфицированных эмбриональных клетках почек человека (hERG-HEK293). Клетки hERG-HEK293 культивировали в среде MEM (Invitrogen) +10% FBS, глутамина и незаменимых аминокислот при температуре 37°C. Для получения мембран клетки гомогенизировали на льду, центрифугировали при 650×g в течение 10 мин при температуре +4°C и полученный супернатант центрифуги-

ровали при 48000×g в течение 10 мин при температуре +4°C. Гранулы ресуспендировали в ледяном буфере 50 мМ Tris-HCl, 5 мМ KCl (pH 8,5) и хранили в замороженном виде в аликвотах до использования.

Для анализа связывания мембраны размораживали, повторно суспендировали в буфере для анализа (10 мМ HEPES pH 7,4, 0,1% BSA, 5 мМ хлорида калия, 0,8 мМ хлорида магния, 130 мМ хлорида натрия, 1 мМ натрий-ЭГТА, 10 мМ глюкозы) и инкубировали с ³H астемизолом (1,5 нМ) и с тестируемым соединением или без него при 25°C в течение 60 мин. Связывание определяли после фильтрации мембран и промывки в буфере Tris-HCl путем сцинтилляционного подсчета ³H астемизола.

Степень связывания соединений с ионным каналом hERG (%) получали путем измерения связывания ³H астемизола и его вытеснения тестируемым соединением. Значение 0% указывает на отсутствие связывания, а значение 100% указывает на полное вытеснение радиоактивно меченного лиганда.

Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 7

Данные анализа ионных каналов hERG

Соединение	Ингибирование, %, при 30 мкМ
HMC-C-01-A	18 ⁽¹⁾
NASMP-01	14
NASMP-02	30
NASMP-03	20
NASMP-05	23
NASMP-06	35
NASMP-07	79
NASMP-09	7
NASMP-12	35
NASMP-15	45
NASMP-17	14
NASMP-18	14
NASMP-19	21
NASMP-20	39
NASMP-21	1

⁽¹⁾ Исследовано при 25 мкМ.

Данные демонстрируют, что соединения NASMP, описанные в настоящем документе, обладают свойствами, обеспечивающими кардиологическую безопасность, необходимую для лекарственного средства, активного при пероральном введении, и обладают преимуществами по безопасности по сравнению с эталонными соединениями, такими как HMC-C-01-A, при этом NASMP-01, NASMP-09, NASMP-17, NASMP-18 и NASMP-21 демонстрируют особенно благоприятный профиль.

Биологическое исследование 6. Анализ ингибирования цитохрома P450 человека.

Ингибирование ферментов цитохрома P450 (CYP450) является одной из основных причин межлекарственных взаимодействий при клиническом применении и может осложнить или остановить разработку нового лекарственного средства.

Способность тестируемых соединений ингибировать пять наиболее значимых ферментов цитохрома P450 измеряли путем определения активности ферментов цитохрома P450 в рекомбинантных препаратах цитохрома, называемых бактосомами (Сурех Ltd, Данди, Шотландия, Великобритания DD2 1NH), в присутствии специфичного маркерного субстрата. Бактосомы являются высокоэффективным и экономичным источником рекомбинантных CYP450, которые обладают более высокой удельной активностью фермента по сравнению с другими источниками, такими как микросомы печени. Если соединение подавляет активность фермента, скорость исчезновения маркерного субстрата снижается. Были проанализированы следующие изоформы CYP450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Исследование потенциала ингибирования CYP450 в бактосомах принято в качестве ценной модели, позволяющей быстро прогнозировать потенциальные межлекарственные взаимодействия *in vivo* (см., например, Weaver et al., 2003).

Бактосомы были получены из коммерческого источника (Сурех, Шотландия, Великобритания). Тестируемые соединения инкубировали с бактосомами в 6 концентрациях. Образцы инкубировали в течение 10 мин, после чего реакцию останавливали и образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС мониторинга множественных реакций (MRM) на наличие/количество маркерного субстрата.

Ферменты CYP450 (конечный белок 75 пмоль/мл для CYP1A2; 12,5 пмоль/мл для CYP2C19; и 25 пмоль/мл для CYP2C9, 2D6 и 3A4), 0,1 М фосфатный буфер с pH 7,4, маркер и тестируемое соединение (конечная концентрация 50, 15,8, 5, 1,58, 0,5 и 0,158 мкМ; разбавление из 10 мМ исходного раствора с получением конечной концентрации ДМСО 1%) предварительно инкубировали при температуре 37°C в

течение 5 мин. Реакцию инициировали добавлением 20 мкл 10 мМ NADPH в фосфатном буфере. Конечный объем инкубации составлял 200 мкл. Для каждого анализа ингибирования CYP450 использовали следующие контрольные ингибиторы: CYP1A2: α -нафтофлавон; CYP2C9: сульфafenазол; CYP2C19: транилципромин; CYP2D6: хинидин; CYP3A4: кетоконазол.

Каждое соединение инкубировали в течение 10 мин при температуре 37°C. Реакции останавливали добавлением метанола (конечный состав 1:1, водн.:метанол). Планшеты для инкубации встряхивали, охлаждали при температуре 20°C в течение 2 ч и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 15 мин при температуре 4°C для осаждения белка. Затем супернатант переносили во флаконы для анализа с использованием МС/MRM в условиях, показанных в следующей таблице.

Таблица 8

Условия МС	
ВЭЖХ:	Waters Alliance 2790
МС/МС:	Triple Quadrupole Quattro Ultima (Micromass, Манчестер)
Программное обеспечение:	Analyst 1.5
Режим ионизации:	ИЭР+
Режим сканирования:	Мониторинг множественных реакций (MRM)
Колонка:	Devosil C30
Температура колонки (°C):	40
Фаза А:	0,1% муравьиная кислота в воде
Фаза В:	0,1% муравьиная кислота в метаноле
Градиент	97% А (0 - 0,3 мин), 5% А (0,55 - 1,55 мин), 97% А (1,6 мин)
Время остановки	2,5 мин
Объем впрыска (мкл):	30
Скорость потока (мл/мин):	1,2

Значения IC₅₀ определяли линейным преобразованием в Microsoft Excel. Данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 9

Ингибирование CYP450 человека

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
ABD899	>25	3,9	7,3	45,3	21,6
НМС-С-01-А	25	21	>25	16,6	>25
НМС-С-08-А	27	6,7	30	19	29
НМС-С-09-А	23	34	>50	>50	33
НМС-С-10-В	>16	2,4	8,5	>16	9,2
НМС-С-11-А	11	2,7	5,1	9,3	12
НМС-Н-05-А	36	27	>50	>50	>50
NASMP-01	>50	>50	>50	>50	>50
NASMP-05	>50	>50	>50	>50	>50
NASMP-06	>50	42,7	>50	>50	>50
NASMP-07	>50	19,6	36,4	>50	>50
NASMP-09	>50	>50	17,8	>50	44,5
NASMP-12	>50	15,4	>50	45,4	>50
NASMP-15	>50	21,5	>50	>50	>50

Данные показывают, что соединения NASMP, описанные в настоящем документе, демонстрируют пониженную способность к взаимодействию с лекарственными средствами по сравнению с эталонными соединениями, при этом соединения NASMP-01 и NASMP-05 демонстрируют особенно хороший профиль.

Биологическое исследование 7. Исследования фармакокинетики у грызунов.

Абсорбцию и метаболическую стабильность изучали с помощью анализа фармакокинетики *in vivo*.

Самцам крыс Han Wistar, 196-329 г, вводили исследуемые соединения перорально или внутривенно (уровень дозы 0,25 мг/кг массы тела внутривенно или 1,25 мг/кг массы тела перорально). Тестируемые соединения были приготовлены в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ)/0,1% твин-80 для введения пероральным путем или в 5% ДМСО /10% солютоле в физиологическом растворе для введения внутривенным путем. Соединение НМС-С-01-А для перорального введения готовили в 2% диметилацетамиде/20% гидроксипропил- β -циклодекстрине в воде. Животным обеспечивали свободный доступ к пище на протяжении всего исследования, за исключением голодания в течение ночи и в течение 2 ч после введения

дозы в день введения дозы.

Образцы крови отбирали из ретроорбитального сплетения в следующие моменты времени и помещали в микропробирки, содержащие 20% раствор K_2EDTA .

Перорально: до введения дозы; через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после приема. Внутривенное введение: до введения дозы; через 0,033, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения дозы.

Образцы крови центрифугировали с получением плазмы, которую переносили в отдельный контейнер и замораживали при $-20^{\circ}C$.

Для анализа образцы размораживали при комнатной температуре и готовили осаждением белка ацетонитрилом с добавлением внутреннего стандарта (500 нг/мл глипизида) в соотношении 1:4 с плазмой. Концентрацию исследуемого соединения в образцах плазмы крыс определяли с использованием ЖХ-МС/МС в условиях, показанных в следующей таблице.

Таблица 10

Условия ЖХ-МС/МС

Соединение	Эталон	NASMP-01	NASMP-06, -12, -15
ВЭЖХ/СВЭЖХ:	Schimidzu Agilent	Vanquish Flex	Vanquish
МС/МС:	API 4000	Q-Exactive	TSQ Quantiva
Режим ионизации:	Турбо-спрей, отрицательный режим	Положительная	Положительная
Режим сканирования:	Мониторинг множественных реакций (MRM)		
Колонка:	Waters, Xterra, MS-C18 (2) 5 мкм 50 x 3,0 мм; Discovery Grace Smart RP183μ, 150 x 2,1, 3 мкм; Waters Symmetry Shelf C18 75 x 4,6, 3,5 мкм; Agilent Zorbax XDB, 150 x 4,6, 5 мкм	Luna Omega Polar C18, 50 x 2,1 мм, 1,6 мкм.	Phenomenex Luna Omega 1,6 мкм, C18 100Å, 50 x 2,1 мм
Температура колонки ($^{\circ}C$):	40	65	65
Фаза А:	Ацетонитрил + 0,1% муравьиной кислоты	MilliQ вода + 0,1% муравьиной кислоты	MilliQ вода + 0,1% муравьиной кислоты
Фаза В:	0,1% муравьиная кислота	Метанол + 0,1% муравьиной кислоты	Метанол + 0,1% муравьиной кислоты
Скорость потока (мл/мин):	0,8-1,2	0,8	0,8

Фармакокинетические параметры тестируемых соединений рассчитывали с помощью Phoenix Win-Nonlin версии 8.0 (Certara, CA) с использованием стандартных некомпартментных методов. Пиковые концентрации в плазме (C_{max}) и время пиковой концентрации в плазме (T_{max}) были наблюдаемыми значениями. Площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) определяли по линейному правилу трапеций до последней измеряемой концентрации (AUC_{last}), а затем экстраполяцией терминальной фазы элиминации до бесконечности (AUC_{inf}). Период полувыведения фазы элиминации ($t_{1/2}$) рассчитывали как $0,693/k_{el}$. Предварительная биодоступность при пероральном введении (F) рассчитывалась путем деления AUC (0-24 ч) после перорального введения на скорректированную AUC (0-8 ч) после внутривенного введения (т.е. $F=AUC(перорально) \times доза(в/в) / AUC(в/в) \times доза(перорально)$) и представлялась в процентах (%).

Фармакокинетические данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 11

Фармакокинетические данные				
Соединение	Биоavail, F %	в/в AUC (нг/мл/мин)	п/о AUC (нг/мл/мин)	T _{1/2} (ч)
ABD899	50	2133	10740 ⁽⁴⁾	10,8
REF001	50	963	4766 ⁽⁴⁾	7,2
HMC-C-07-B ^{(1) (2)}	100	24072	146299 ⁽⁵⁾	9,7
HMC-C-07-B ⁽³⁾	86	11627	39463	9,0
HMC-N-05-A ⁽¹⁾	88	891	3937	0,8
NASMP-01-A	56	816	2299	6,6
NASMP-06-A	24	349	3030	3,3
NASMP-12-A	>69	581	3160	5,1
NASMP-15-A	>62	282	1750	4,9

⁽¹⁾ Соединение дозировали в 5% ДМСО/10% солютоле в физиологическом растворе для введения как пероральным, так и внутривенным путем.

⁽²⁾ Образцы собирали в моменты: до введения дозы, через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 23 и через 24 ч после внутривенного введения, и до приема дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 23 и 24 ч после перорального приема.

⁽³⁾ Образцы собирали в моменты: до введения дозы, через 0,03, 0,1, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после внутривенного введения.

⁽⁴⁾ Дозировка 5 мг/кг перорально.

⁽⁵⁾ Дозировка 10 мг/кг перорально.

Эти данные продемонстрировали, что описанные в настоящем документе соединения NASMP имеют превосходные пероральные фармакокинетические свойства, сравнимые с таковыми эталонных соединений. Это указывает на то, что эти соединения, вероятно, подходят для использования в качестве препаратов для перорального приема.

Биологическое исследование 8. Артрит, индуцированный коллагеном, у мышей.

Для всех процедур использовали самцов мышей DBA/1j в возрасте от семи до восьми недель. Животных размещали группами по 10, содержали при температуре 21±2°C с 12-часовыми циклами свет/темнота и со свободным доступом к пище и воде. Полный адъювант Фрейнда (CFA) был приготовлен путем эмульгирования бычьего коллагена типа II в концентрации 4 мг/мл с 4 мг/мл суспензии *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra в неполном адъюванте Фрейнда (IFA) (0,85 мл парафинового масла и 0,15 мл моноолеата маннида) в соотношении 1:1 (об./об.). Всех мышей иммунизировали подкожно 200 мкг бычьего коллагена II типа в CFA. 21 день спустя всех мышей иммунизировали подкожно 100 мкг бычьего коллагена II типа в IFA. У мышей начали развиваться признаки и симптомы артрита после "бустерной" иммунизации.

Для макроскопической оценки артрита следующие признаки отслеживали на каждой лапе каждой мыши три раза в неделю и суммировали для получения индекса артрита (AI) (максимальный AI для одного животного равен 16):

0=нет видимых проявлений артрита;

1=отек и/или эритема 1 пальца;

2=отек и/или эритема 2 пальцев;

3=отек и/или эритема более чем 2 пальцев;

4=тяжелый артрит всей лапы и пальцев.

Животных разделяли на группы лечения со средним индексом артрита 2,5, а затем вводили один раз в сутки в течение 14 дней соединение: тестируемые соединения через желудочный зонд, или положительный контроль этанерцепт путем подкожной инъекции в дозе 10 мг/кг. После завершения эксперимента мышей умерщвляли.

Данные были проанализированы путем получения среднего значения индекса артрита для каждой группы лечения. Затем средний индекс артрита сравнивали с индексом артрита у контрольных (не получавшие лечение) животных, используя следующую формулу для получения ингибирования заболевания в процентах.

$$\% \text{ ингибирования заболевания} = 100 - \left[\frac{\text{ср. индекс артрита: обработанные животные}}{\text{ср. индекс артрита: необработанные животные}} * 100 \right]$$

Данные сведены в следующую таблицу.

Таблица 12

Ингибирование артрита

Соединение	Доза (мг/кг/сутки)	Ингибирование, % заболевания
ABD899	10	77
HMC-C-01-A	10	40
HMC-N-01-A	10	45
HMC-C-01-01-B	10	26
HMC-N-01-B	10→1 (*)	38
CHMSA-01-A	10	63
CHMSA-03-A	10	62
NASMP-01-A	10	64

Эти данные показывают, что соединения NASMP, описанные в настоящем документе, при пероральном введении проявляют превосходную активность *in vivo* по предотвращению прогрессирования установленного тяжелого артрита.

Выше были описаны принципы, предпочтительные варианты реализации и режимы выполнения настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное конкретными обсуждаемыми вариантами реализации. Напротив, вышеописанные варианты реализации следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие. Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут вносить изменения в эти варианты реализации, не выходя за пределы объема настоящего изобретения.

Список литературы

В настоящем документе цитируется ряд публикаций для более полного описания и раскрытия изобретения и уровня техники, к которому это изобретение относится. Полные ссылки на эти публикации приведены ниже.

Каждая из этих публикаций полностью включена в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы было указано конкретно и отдельно, что каждая отдельная публикация включена посредством ссылки.

- Astry *et al.*, 2011, "A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis", *J Interferon Cytokine Res.*, Vol. 31, pp.927-940.
- Auld *et al.*, 2009, "A basis for reduced chemical library inhibition of firefly luciferase obtained from directed evolution", *J. Med. Chem.*, Vol. 52, No. 5, pp. 1450-1458.
- Baud *et al.*, 2009, "Is NFκB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 8, pp. 33-40.
- Billiau, 2010, "Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis", *Rheumatology (Oxford)*, Vol. 49, pp. 1550-1558.
- Bilotta *et al.*, 2014, "Antiviral compounds", публикация международной патентной заявки № WO 2014/135495 A1, опубликованная 12 сентября 2014 года.
- Bradley *et al.*, 2007, "GPCR Agonists", публикация международной заявки на патент № WO 2007/003962 A2, опубликованная 11 января 2007 года.
- Bridges *et al.*, 2014, "Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria", *Biochem. J.*, Vol. 462, No. 3, pp. 475-487.
- Chakravarty *et al.*, 2009, "Substituted aryl sulfone derivatives as calcium channel blockers", публикация международной патентной заявки № WO 2009/045382 A1, опубликованная 9 апреля 2009 года.
- Chimenti *et al.*, 2015, "The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis", *Cell Death and Disease*, Vol. 17, No. 6, e1887.
- Dallas *et al.*, 2011, "Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection", *J. Clin. Invest.*, Vol. 121, pp. 2534-2542.
- Duan *et al.*, 2003, "Barbituric acid derivatives as inhibitors of TNF-alpha converting enzyme (TACE) and/or matrix metalloproteinases", публикация международной патентной заявки № WO 03/053941 A2, опубликованная 03 июля 2003 года.
- Ellinghaus *et al.*, 2013, "BAY 87-2243, a highly potent and selective inhibitor of hypoxia-induced gene activation has antitumor activities by inhibition of mitochondrial complex I", *Cancer Med.*, Vol. 2, No. 5, pp. 611-624.
- Evans *et al.*, 2005, "Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients", *BMJ*, Vol. 330, pp. 1304-1305.

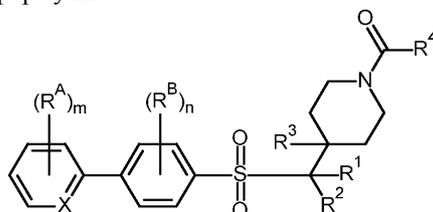
- Fang *et al.*, 2008, "Chemical compounds and uses", публикация международной патентной заявки № WO 2008/070692 A2, опубликованная 12 июня 2008 года.
- Fearon *et al.*, 2016 "Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis", Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 12, pp. 385-397.
- Fiorillo *et al.*, 2016, "Repurposing atovaquone: targeting mitochondrial complex III and OXPHOS to eradicate cancer stem cells", Oncotarget, Vol. 7, pp. 34084-34099.
- Firestein, 2005 "Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", J. Clin. Rheumatol., Vol. 11. pp. S39-S44.
- Ganeshan *et al.*, 2014, "Metabolic Regulation of Immune Responses", Ann. Rev. Immunol., Vol. 32, pp. 609-634.
- Garcia-Carbonnel *et al.*, 2016, "Critical Role of Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synoviocytes", Arthritis Rheumatol., Vol. 68, No. 7, pp. 1614-1626.
- Greig *et al.*, 2010a, "Aryl-phenyl-sulfonamido-cycloalkyl compounds and their use", международная патентная публикация № WO 2010/032009 A1, опубликованная 25 марта 2010 года.
- Greig *et al.*, 2010b, "Aryl-phenyl-sulfonamido-phenylene compounds and their use", международная патентная публикация № WO 2010/032010 A1, опубликованная 25 марта 2010 года.
- Hayashi *et al.*, 2007, "MMP-13 selective inhibitor", публикация международной патентной заявки № WO 2007/102392 A1, опубликованная 13 сентября 2007 года.
- Horiuchi *et al.*, 2009, "Adamantylurea derivative", публикация международной патентной заявки № WO 2009/020140 A1, опубликованная 12 февраля 2009 года.
- Jiang *et al.*, 2013, "Letm1, the mitochondrial Ca²⁺/H⁺ antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf-Hirschhorn syndrome", PNAS, E2249-E2254.
- Jung *et al.*, 2014, "Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis", J. Immunol. Res., Vol. 2014, p. 263625.
- Kang *et al.*, 2015, "Combinations of kinase inhibitors protecting myoblasts against hypoxia", PLOS, PLoS ONE 10(6): e0126718.
- Karsenty *et al.*, 2002, "Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development", Dev. Cell., Vol. 2, pp. 389-406.
- Klareskog *et al.*, 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis," Nat. Clin. Pract. Rheumatol., Vol. 2, pp. 425-433.
- Kleyer *et al.*, 2014, "Arthritis and bone loss: a hen and egg story", Curr. Opin. Rheumatol., Vol. 26, No. 1, pp. 80-84.
- Koppenol *et al.*, 2011, "Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism", Nat. Rev. Cancer, Vol. 11, No. 5, pp. 325-337.

- Lack *et al.*, 2011, "Targeting the binding function 3 (BF3) site of the human androgen receptor through virtual screening", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 54, No. 24, pp. 8563-8573.
- LeBleu *et al.*, 2014, "PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis", Nat. Cell Biol., Vol. 16, pp. 992-1003.
- Lee *et al.*, 2003, "Piperidine derivatives for GPR119 agonist", публикация международной патентной заявки № WO 2013/187646 A1, опубликованная 19 декабря 2013 г.
- Li *et al.*, 2006, "Inhibitors of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type I", публикация международной патентной заявки № WO 2006/113261 A2, опубликованная 26 октября 2006 года.
- Long, 2012, "Osteoimmunology: the expanding role of immunoreceptors in osteoclasts and bone remodeling", Bone Key Rep., Vol. 1, p. 59.
- Malemud *et al.*, 2010, "Myeloid-related protein activity in Rheumatoid Arthritis", International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research, Vol. 2, pp. 97-111.
- Mantovani, 2009, "Inflaming metastasis", Nature, Vol. 457, pp. 36-37.
- McInnes *et al.*, 2011, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis", N. Engl. J. Med., Vol. 365, No. 23, 2205-2219.
- Moore *et al.*, 2008, "N-Substituted piperidinyl 4-arylsulfonamides as modulators of the secreted frizzled related protein-1", публикация международной патентной заявки № WO 2008/061016 A1, опубликованная 22 мая 2008 года.
- Nutsch *et al.* 2011, "When T cells run out of breath: the HIF-1 α story", Cell, Vol. 146, No. 5 pp. 673-674.
- Ogata *et al.*, 2012, "Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis", Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, Vol. 5, pp. 27-42.
- Oslob *et al.*, 2016, "4-Methylsulfonyl-substituted piperidine urea compounds for the treatment of dilated cardiomyopathy (DCM)", международная патентная публикация № WO 2016/118774 A1, опубликованная 28 июля 2016 года.
- Patel *et al.*, 2014, "N-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-phenyl-benzenesulfonamide and N-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use", международная патентная публикация № WO 2014/207445 A1, опубликованная 31 декабря 2014 года.
- Patel *et al.*, 2016, "N-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-phenyl-benzenesulfonamide and N-(4-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-4-(2-pyridyl)benzenesulfonamide compounds and their therapeutic use", международная патентная публикация № WO 2016/097001 A1, опубликованная 23 июня 2016 года.
- Perl, 2017, "Metabolic Control of Immune System Activation in Rheumatic Diseases", Arthritis & Rheumatology, Vol. 69, No. 12, pp. 2259-2270.
- Philchenkov *et al.*, 2004, "Caspases and cancer: mechanisms of inactivation and new treatment modalities", Exp. Oncol., Vol 26, pp 82-97.

- Pollak, 2014, "Overcoming drug development bottlenecks with repurposing: repurposing biguanides to target energy metabolism for cancer treatment", Nat. Med., Vol. 20, No. 6, pp. 591-593.
- Procaccini *et al.*, 2012, "Intracellular metabolic pathways control immune tolerance", Trends Immunol., Vol. 33, No. 1, pp. 1-7.
- Riemer *et al.*, 1996, "Benzyl piperidine derivatives as pharmaceutical agents", публикация международной патентной заявки № WO 96/35666 A1, опубликованная 14 ноября 1996 года.
- Roodman, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 1068, pp. 100-109.
- Scott *et al.*, 2010, "Rheumatoid Arthritis", Lancet, Vol. 376, pp. 1094-1108.
- Smolen *et al.*, 2015, "Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges", Nat. Rev. Rheumatol., Vol. 11, pp. 276-289.
- Spies *et al.*, 2012, "Energy metabolism and rheumatic diseases: from cell to organism", Arthritis Research & Therapy, Vol. 14, p. 216.
- Steger *et al.*, 2011, "Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion", Ther. Adv. Med. Oncol., Vol. 3, pp. 233-243.
- Straub *et al.*, 2010, "Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases", J. Intern. Med., Vol. 267, No. 6, pp. 543-560.
- Sun, 2010, "Mechanical loading, cartilage degradation and arthritis", Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1211, pp. 37-50.
- Takayanagi, 2009, "Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone", Nature Reviews Rheumatology, Vol. 5, pp. 667-676.
- Tanaka *et al.*, 2003, "Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function", J. Bone Miner. Metab., Vol. 21, pp. 123-133.
- Weaver, *et al.*, 2003, "Cytochrome p450 inhibition using recombinant proteins and mass spectrometry/multiple reaction monitoring technology in a cassette incubation", Drug Metabolism and Disposition, Vol. 31, No. 7, pp. 955-966.
- Weinberg *et al.*, 2010, "Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, Vol. 107, No. 19, pp. 8788-8793.
- Weyand *et al.*, 2017a, "Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis", Nature Reviews Rheumatology, Vol. 13, pp. 291-301.
- Weyand *et al.*, 2017b, "Metabolic Signatures of T-cells and Macrophages in Rheumatoid Arthritis", Curr. Opin. Immunol., Vol. 46, pp. 112-120.
- Wheaton *et al.*, 2014, "Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis", eLife, Vol. 3, e02242.
- Yang *et al.*, 2013, "Phosphofructokinase deficiency impairs ATP generation, autophagy, and redox balance in rheumatoid arthritis T cells", J. Exp. Med., Vol. 210, pp. 2119-2134.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где -X=представляет собой -CH=;

"m" независимо равен 0, 1 или 2;

каждый -R^A независимо представляет собой -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ или -CN;

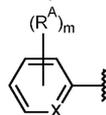
"n" независимо равен 0 или 1;

каждый -R^B независимо представляет собой -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ или -CN;

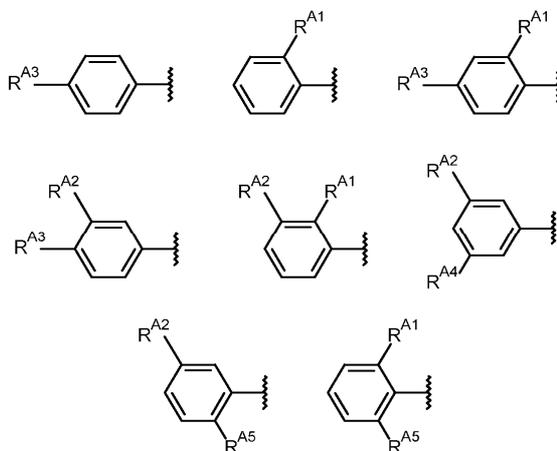
-R¹ независимо представляет собой -H, -F или -CH₃;

-R² независимо представляет собой -H, -F или -CH₃; или

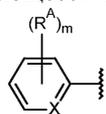
- R¹ и -R² совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил;
 -R³ независимо представляет собой -H или -CH₃;
 -R⁴ независимо представляет собой -R^{4C} или -N(R^{4N1})(R^{4N2});
 -R^{4C} независимо представляет собой -CH₃ или -CH₂CH₃;
 -R^{4N1} независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂CH₃; и
 -R^{4N2} независимо представляет собой -H, -CH₃ или -CH₂CH₃.
 2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что "m" представляет собой 1 или 2.
 3. Соединение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что
 -R^A независимо представляет собой -F, -Cl или -CN; и
 -R^B независимо представляет собой -F, -Cl или -CN.
 4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что группа



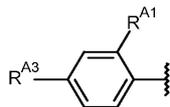
независимо выбрана из



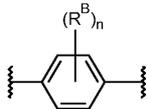
где каждый из -R^{A1}, -R^{A2}, -R^{A3}, -R^{A4} и -R^{A5} независимо является таким, как определено для -R^A.
 5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что группа



представляет собой



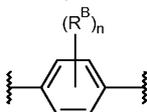
где каждый из -R^{A1} и -R^{A3} независимо является таким, как определено для -R^A.
 6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что группа



представляет собой



7. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что группа



независимо выбрана из



где каждый из -R^{B1} и -R^{B2} независимо является таким, как определено для -R^B.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что $-R^1$ и $-R^2$ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

9. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что

$-R^1$ представляет собой $-H$; и

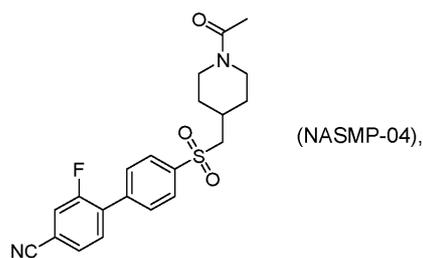
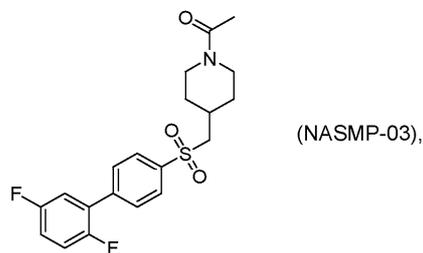
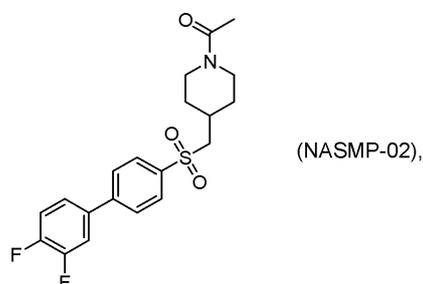
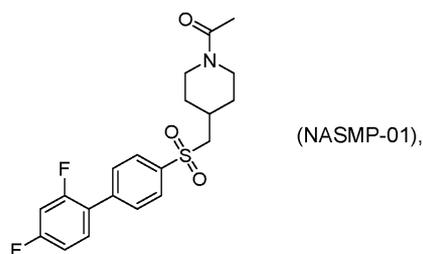
$-R^2$ представляет собой $-H$.

10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что $-R^3$ представляет собой $-H$.

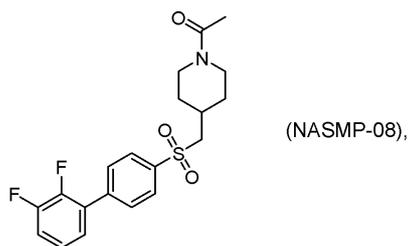
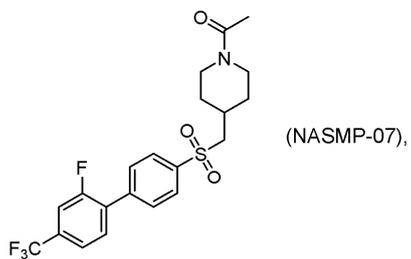
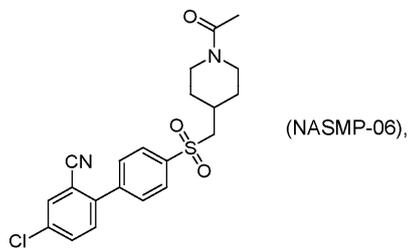
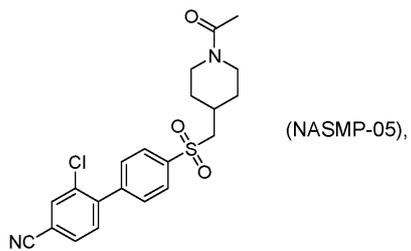
11. Соединение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

12. Соединение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-CH_3$.

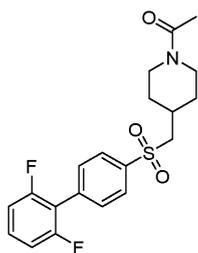
13. Соединение по п.1, представляющее собой соединение одной из следующих формул или его фармацевтически приемлемую соль:



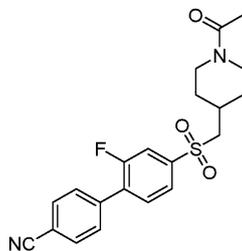
046009



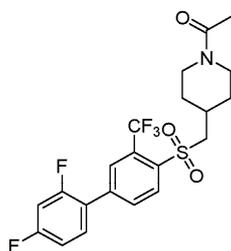
046009



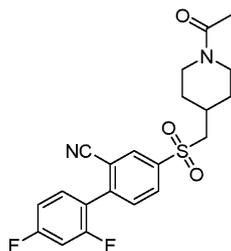
(NASMP-09),



(NASMP-10),

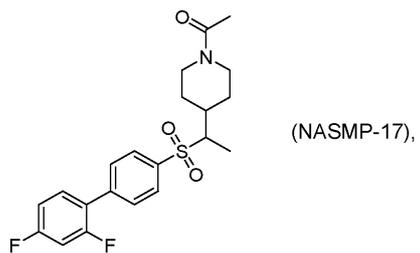
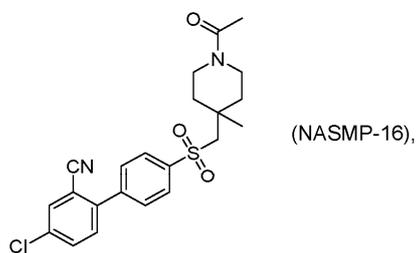
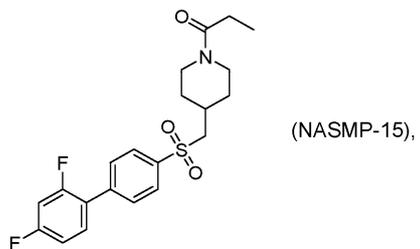
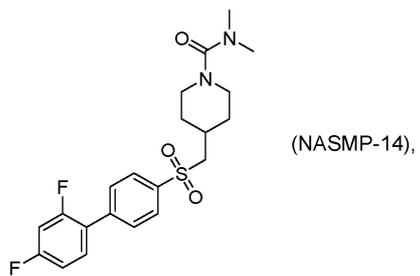


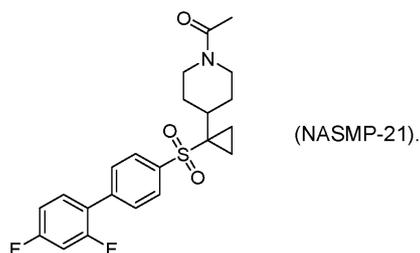
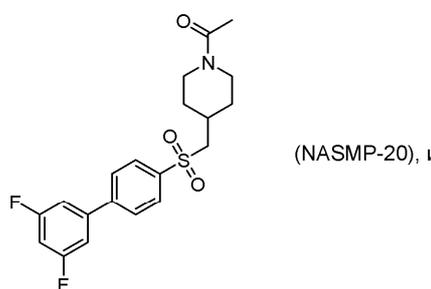
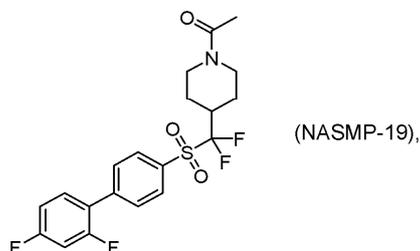
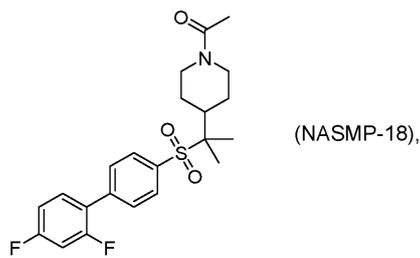
(NASMP-12),



(NASMP-13),

046009





14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

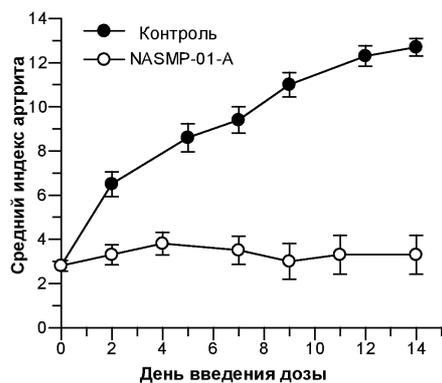
15. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания соединения по любому из пп.1-13 с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для получения лекарственного средства для лечения расстройства, выбранного из группы, включающей
расстройство, связанное с изменениями клеточного метаболизма;
аутоиммунное/воспалительное расстройство;
воспалительный артрит; псориаз; волчаночный нефрит; системный склероз; воспалительное заболевание кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; рассеянный склероз; атеросклероз; гнойный гидраденит; и фиброз легких.

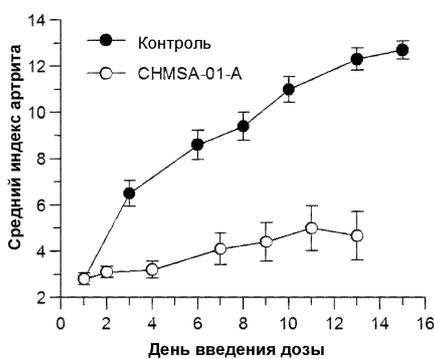
17. Применение соединения по любому из пп.1-13 для лечения расстройства, выбранного из группы, включающей
расстройство, связанное с изменениями клеточного метаболизма;
аутоиммунное/воспалительное расстройство;
воспалительный артрит; псориаз; волчаночный нефрит; системный склероз; воспалительное заболевание кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; рассеянный склероз; атеросклероз; гнойный гидраденит; и фиброз легких.

18. Способ лечения расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13, где указанное расстройство выбрано из группы, включающей
расстройство, связанное с изменениями клеточного метаболизма;
аутоиммунное/воспалительное расстройство;
воспалительный артрит; псориаз; волчаночный нефрит; системный склероз; воспалительное заболе-

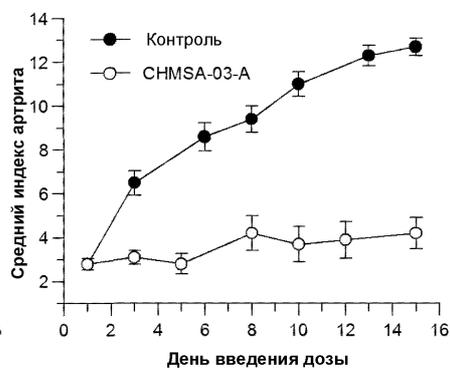
вание кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; рассеянный склероз; атеросклероз; гнойный гидраденит; и фиброз легких.



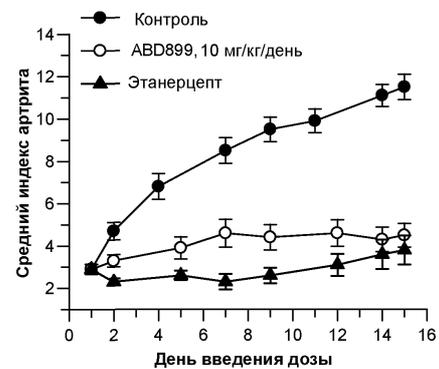
Фиг. 1



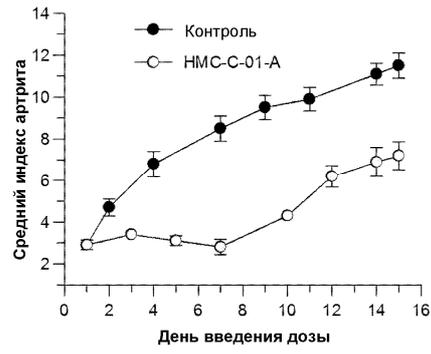
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

