

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047483**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.26

(21) Номер заявки
202192935

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ TEAD И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/855,082; 62/928,931; 62/944,567;
63/025,219**

(32) **2019.05.31; 2019.10.31; 2019.12.06;
2020.05.15**

(33) **US**

(43) **2022.05.30**

(86) **PCT/US2020/035098**

(87) **WO 2020/243415 2020.12.03**

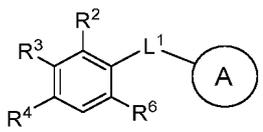
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кастро Альфредо К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-2019040380
WO-A1-2018204532**

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы I:



I

их композиции и способы их применения.

B1

047483

047483

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно § 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/855082, поданной 31 мая 2019 года; предварительной заявки на патент США № 62/928931, поданной 31 октября 2019 года; предварительной заявки на патент США № 62/944567, поданной 6 декабря 2019 года; и предварительной заявки на патент США № 63/025219, поданной 15 мая 2020 года, содержание каждой из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, подходящим для применения для ингибирования домена, ассоциированного с усилителем транскрипции (TEAD). В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных заболеваний, расстройств и состояний, описанных в настоящем документе.

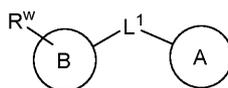
Уровень техники

Yes-ассоциированный белок (YAP) и коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ) представляют собой коактиваторы транскрипции, относящиеся к сети пути Hippo, регулирующие пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток. Ингибирование пути Hippo способствует транслокации YAP/TAZ в ядро, где YAP/TAZ взаимодействуют с факторами транскрипции TEAD, коактивируют экспрессию генов-мишеней и стимулируют пролиферацию клеток. Гиперактивацию YAP и TAZ и/или мутации в одном или более звеньях сети пути Hippo связывают с многими видами рака.

Краткое описание изобретения

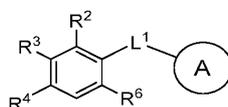
Сигнальный каскад Hippo является важным путем для биогенеза раковых опухолей и поддержания опухолей. Путь Hippo существенно изменен при многих признаках рака вследствие приводящих к потере функции мутаций в генах, таких как NF2. Эти способствующие развитию опухолей мутации приводят к конститутивной активации расположенных ниже по каскаду коактиваторов транскрипции YAP и TAZ, которые управляют экспрессией многих генов, стимулирующих выживание и пролиферацию, посредством ключевого взаимодействия с представителем семейства белков TEAD. Кроме того, эта неограниченная транскрипционная программа запускает усиленное подавление иммунного ответа в микроокружении опухоли. Как описано в настоящем документе, для нацеливания на этот онкогенный путь были идентифицированы новые низкомолекулярные ингибиторы, которые избирательно связываются с TEAD и нарушают их взаимодействие с YAP и TAZ, тем самым уменьшая YAP- и TAZ-зависимую транскрипцию. Как показано в настоящем документе, эти ингибиторы TEAD предотвращают пальмитоилирование TEAD, которое имеет определяющее значение для взаимодействия между YAP и TEAD. Кроме того, ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, ингибируют *in vitro* пролиферацию YAP-зависимых (то есть характеризующихся недостаточностью функции пути Hippo) линий раковых клеток, но не линий раковых клеток "дикого типа", в которых путь Hippo активен. Важно отметить, что, как показано в настоящем документе, ингибирующие TEAD соединения согласно настоящему изобретению не влияли на выживаемость дифференцированной клеточной линии подоцитов мыши или не оказывали негативного действия на гистологию почек мыши. Последующие эксперименты *in vivo* демонстрируют, что ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, снижают экспрессию YAP-зависимых генов в ксенотрансплантатах опухолей человека после перорального введения. Кроме того, ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, демонстрируют подавление роста опухолей у мышей с ксенотрансплантатами опухолей человека при использовании в виде монотерапии при хорошо переносимых пероральных дозах. Данные, описанные в настоящем документе, демонстрируют способность низкомолекулярных ингибиторов TEAD, предложенных в настоящем изобретении, быть нацеленными на путь Hippo при раковых заболеваниях.

В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов TEAD. В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I':



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем документе. В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и композиции являются подходящими для применения для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, ассоциированных с TEAD. Такие заболевания, расстройства или состояния включают клеточные пролиферативные расстройства (например, рак, как описано в настоящем документе).

Краткое описание чертежей

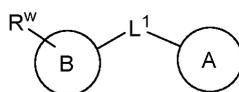
На фиг. 1 представлена схема сигнального пути Hippo.

На фиг. 2 представлены фармакодинамические (ФД) свойства соединения I-27 по данным ПЦР в режиме реального времени.

Подробное описание некоторых вариантов реализации

1. Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические соли и композиции являются подходящими для применения в качестве ингибиторов TEAD. Без привязки к какой-либо конкретной теории, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции ингибируют активность TEAD и, таким образом, способствуют лечению заболеваний, расстройств или состояний, ассоциированных с TEAD, таких как рак. В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I':



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на $-O-$, $-CH(OR)-$, $-CH(SR)-$, $-CH(N(R)_2)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-N(R)-$, $-C(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)-$, $-OC(O)N(R)-$, $-(R)NC(O)O-$, $-N(R)C(O)N(R)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-(R)NSO_2-$, $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R)-$, $-(R)NC(S)-$ или $-(R)NC(S)N(R)-$;

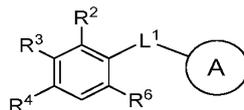
кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и

каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$ или $-NH-C(O)-$;

кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 раза галогеном, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$; R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 атома азота, необязательно замещенное $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$;

R^3 представляет собой -H;

R^4 представляет собой галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$;

R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$; и

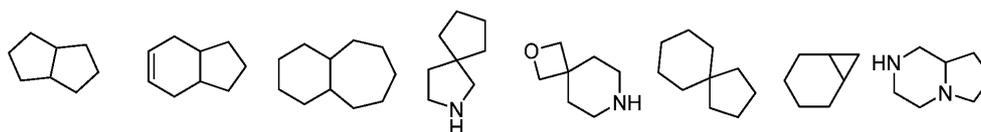
каждый R независимо представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$.

2. Соединения и определения.

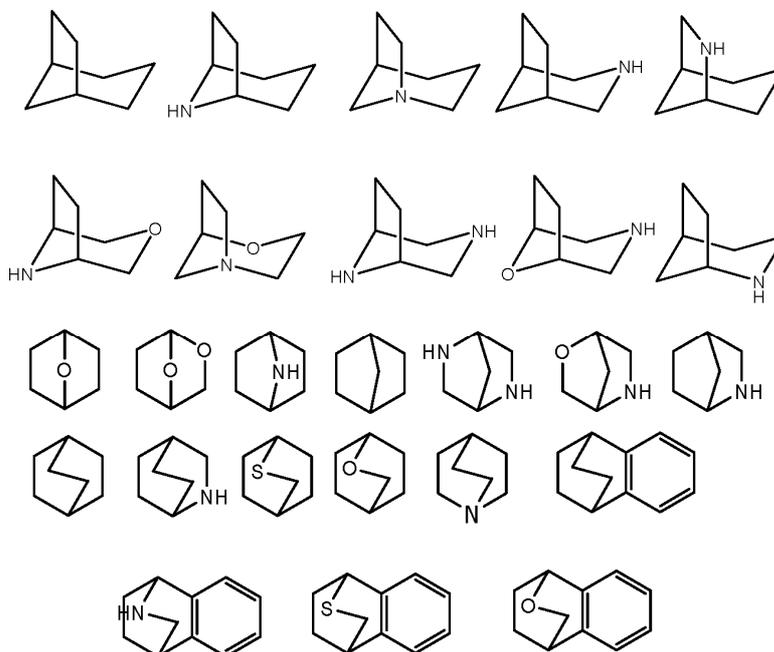
Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем документе. В настоящем документе должны использоваться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической таблицей элементов, CAS-вариант, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в настоящем документе означает линейную (то есть неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также называемый в настоящем документе как "карбоцикл", "циклоалифатический" или "циклоалкил"), в которой или котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации "циклоалифатический" (или "карбоцикл", или "циклоалкил") относится к моноциклическому C_3 - C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

В настоящем документе термин "бициклическое кольцо" или "бициклическая кольцевая система" относится к любой бициклической кольцевой системе, то есть карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или содержащей одну или более единиц ненасыщенности, содержащей один или более атомов, общих для двух колец кольцевой системы. Таким образом, этот термин включает любое допустимое сочленение колец, такое как орто-конденсированное или спироциклическое. В настоящем документе термин "гетеробициклический" представляет собой подгруппу значений, охватываемых термином "бициклический", и подразумевает присутствие одного или более гетероатомов в одном или обоих кольцах бицикла. Такие гетероатомы могут присутствовать в местах соединения колец и являются обязательно замещенными, и они могут быть выбраны из азота (включая N-оксиды), кислорода, серы (включая окисленные формы, такие как сульфоны и сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бора и так далее. В некоторых вариантах реализации бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В настоящем документе термин "мостиковый бициклический" относится к любой бициклической кольцевой системе, то есть карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере один мостик. Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) "мостик" представляет собой линейную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую две "головы мостика" (bridgeheads), где "голова мостика" представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы, любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Иллюстративные бициклические кольца включают:



Иллюстративные мостиковые бициклические группы включают:



Термин "низший алкил" относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративные низшие алкильные группы представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" относится к C_{1-4} линейной или разветвленной алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена.

Термин "гетероатом" означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин "ненасыщенный" в настоящем документе означает, что фрагмент содержит одну или более единиц ненасыщенности.

В настоящем документе термин "двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная углеводородная цепь", относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящем документе.

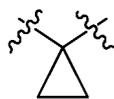
Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, то есть $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместитель.

Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной алкенильной группе.

Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

В настоящем документе термин "циклопропиленил" относится к двухвалентной циклопропильной



группе, имеющей следующую структуру:

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", используемый отдельно или в составе большего фрагмента, такого как "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым систе-

мам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых элементов, при этом по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в указанной системе содержит от 3 до 7 кольцевых элементов. Термин "арил" может использоваться взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина "арил" в том значении, в каком он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное. Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или в составе большего фрагмента, например "гетероаралкила" или "гетероаралкокси", относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" в настоящем документе также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, при этом радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может использоваться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", все из которых включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, при этом алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными. В настоящем документе термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, указанный азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ^+NR (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидроотиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. В настоящем документе термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклическая группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, при этом алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

В настоящем документе термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца, содержащие несколько центров ненасыщенности, но указанный термин не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, определенных в настоящем документе.

Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. В целом, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной

группы, и когда более чем одно положение в любой конкретной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые обеспечивают получение стабильных или химически осуществимых соединений. Термин "стабильный" в настоящем документе относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий для обеспечения их получения, детектирования и, в некоторых вариантах реализации, их выделения, очистки и применения для одной или более целей, раскрытых в настоящем документе.

Каждый необязательный заместитель при замещаемом атоме углерода представляет собой одновалентный заместитель, независимо выбранный из галогена; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен посредством R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен посредством R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен посредством R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, который может быть замещен посредством R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;

$-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ или $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$.

Каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, две независимые группы R° , объединенные с разделяющим их атомом (атомами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено двухвалентным заместителем при насыщенном атоме углерода R° , выбранным из $=\text{O}$ и $=\text{S}$; или каждый R° необязательно замещен одновалентным заместителем, независимо выбранным из галогена, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{ORR}^\bullet)_2$; $-\text{O}(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{C}_{1-4}$ линейный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ или $-\text{SSR}^\bullet$.

Каждый R^\bullet независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и при этом каждый R^\bullet является незамещенным или, когда ему предшествует "галоген", замещен только одним или более галогенами; или при этом необязательный заместитель при насыщенном атоме углерода представляет собой двухвалентный заместитель, независимо выбранный из $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^*_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$, $=\text{NR}^*$, $=\text{NOR}^*$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ или $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ или двухвалентный заместитель, связанный с соседними замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенной" группы, представляет собой $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$, где каждая независимая группа R^* выбрана из водорода, C_{1-6} алифатической группы или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Когда R^* представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, R^* необязательно замещен галогеном, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{галоген } \text{R}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$ или $-\text{NO}_2$, где каждый R^\bullet независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R^\bullet является незамещенным или, когда ему предшествует "галоген", замещен только одним или более галогенами.

Необязательный заместитель при замещаемом атоме азота независимо представляет собой $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ или $-\text{NC}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, незамещенный $-\text{OPh}$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или две независимые группы R^\dagger , объединенные с разделяющим их атомом (атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; где, когда R^\dagger представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, R^\dagger необязательно замещен галогеном, $-\text{R}^\bullet$,

(галоген $R\bullet$), $-OH$, $-OR\bullet$, $-O(\text{галоген } R\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR\bullet$, $-NH_2$, $-NHR\bullet$, $-NR\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый $R\bullet$ независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый $R\bullet$ является незамещенным или, когда ему предшествует "галоген", замещен только одним или более галогенами.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в источнике S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, который включен в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, алгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное.

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший алкил)сульфонат и арилсульфонат.

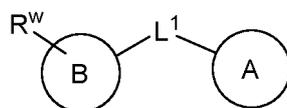
Также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур; например, R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения являются подходящими для применения, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

В настоящем документе термины "ингибитор" или "ингибитор TEAD" или "антагонист TEAD" определяются как соединение, которое связывается с TEAD и/или ингибирует его с поддающейся измерению аффинностью. В некоторых вариантах реализации наблюдается зависимое от дозы ингибирование в присутствии ингибитора. В некоторых вариантах реализации измеренный сигнал (например, сигнальная активность или биологическая активность) на по меньшей мере примерно 5%, по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 15%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 25%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 35%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 45%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 55%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 65%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 75%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 85%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 96%, по

меньшей мере примерно 97%, по меньшей мере примерно 98%, по меньшей мере примерно 99% или по меньшей мере примерно 100% ниже, чем сигнал, измеренный для отрицательного контроля при сопоставимых условиях. Активность ингибитора обычно определяется его значением IC_{50} (концентрации, при которой ингибирующее действие составляет половину от максимального, или концентрации, необходимой для ингибирования на 50% ответа на агонист). Чем ниже значение IC_{50} , тем выше активность антагониста и тем ниже концентрация, необходимая для ингибирования максимального биологического ответа. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет значение IC_{50} и/или константы связывания, составляющее менее чем примерно 100 мкМ, менее чем примерно 50 мкМ, менее чем примерно 1 мкМ, менее чем примерно 500 нМ, менее чем примерно 100 нМ, менее чем примерно 10 нМ или менее чем примерно 1 нМ. Термины "поддающаяся измерению аффинность" или "измеримо ингибировать" в настоящем документе означают поддающееся измерению изменение или ингибирование активности TEAD между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его композицию и TEAD, и эквивалентным образцом, содержащим TEAD при отсутствии указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов реализации.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I':



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой ковалентную связь или C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

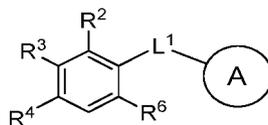
кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой -NH-CH₂- или -NH-C(O)-;

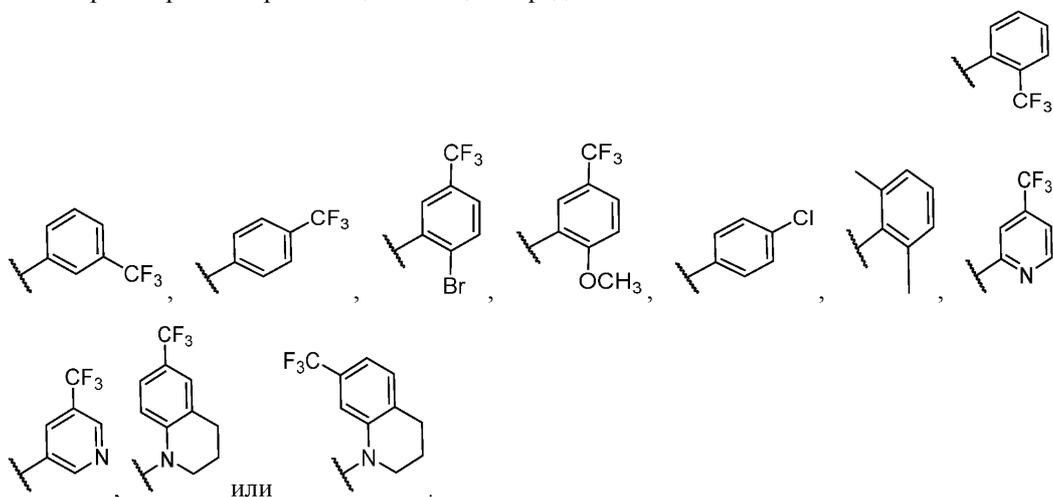
кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂;

R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 атома азота, необязательно замещенное $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂;

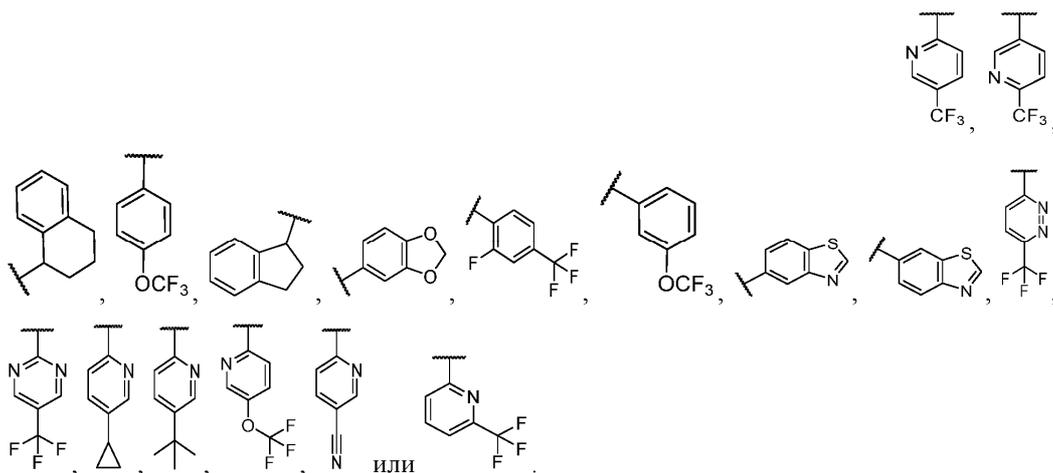
2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{OCF}_3$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -H, галоген, -CN, $-\text{NO}_2$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой незамещенную $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{CF}_3$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -CN. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-\text{NO}_2$.

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой



В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой



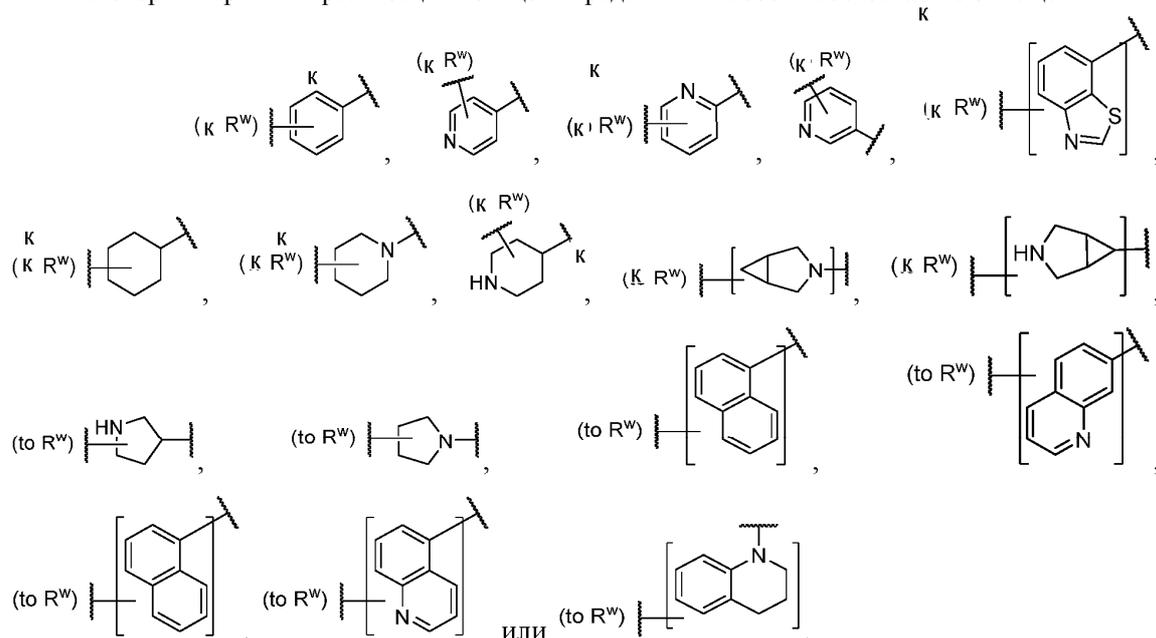
В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

Как в целом определено выше, кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержа-

шего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

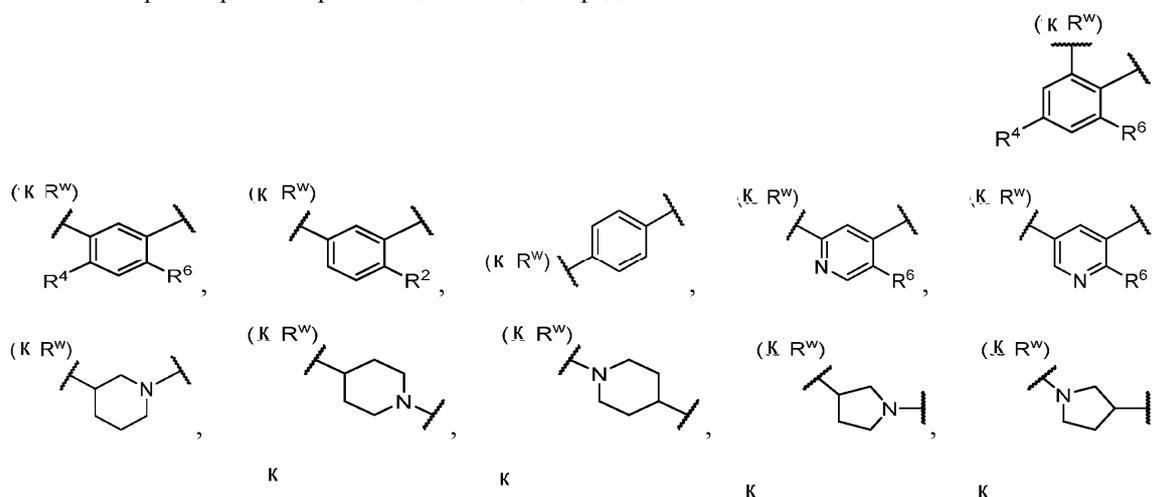
В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота.

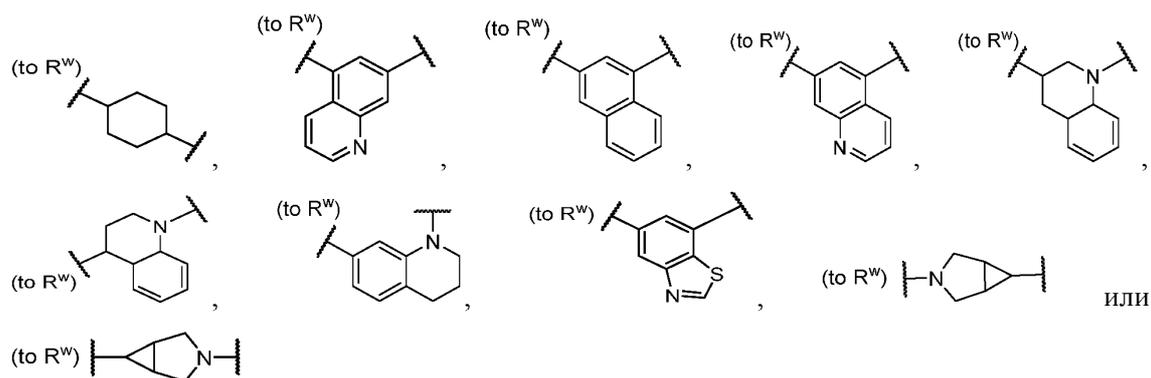
В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенный



В некоторых вариантах реализации кольцо В необязательно замещено 1-4 раза галогеном, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-O-C_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-O-C_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации кольцо В необязательно замещено 1-4 раза $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$ или $-C(CH_3)_3$.

В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой

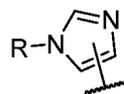


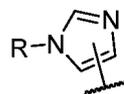


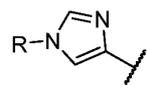
В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из вариантов, представленных в табл. 1 ниже. Как в целом определено выше, R^2 представляет собой -Н или необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой -Н.

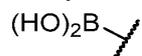
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алкилом.



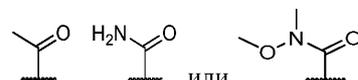
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой , где R принимает значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой



, где R принимает значения, описанные в настоящем документе.

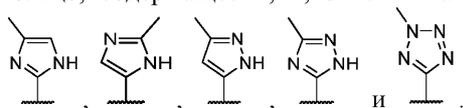


В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой В

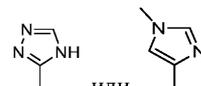


в некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

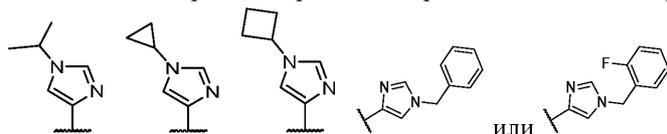
В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из



В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

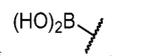


В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

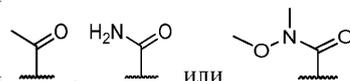


В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже. Как в целом определено выше, в некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой -Н.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

Как в целом определено выше, R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$ или $-C(O)OR$.

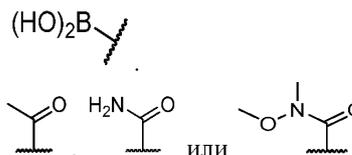
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -H.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -Br.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2NHCH_3$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



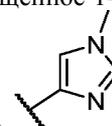
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

Как в целом определено выше, R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -H, галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу, $-OC_{1-6}$ алифатическую группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-NO_2$.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой незамещенную $-OC_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OC_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OCF_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой.

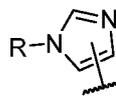
В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой

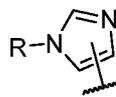


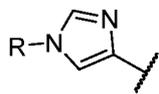
В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

Как в целом определено выше, R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алкилом.

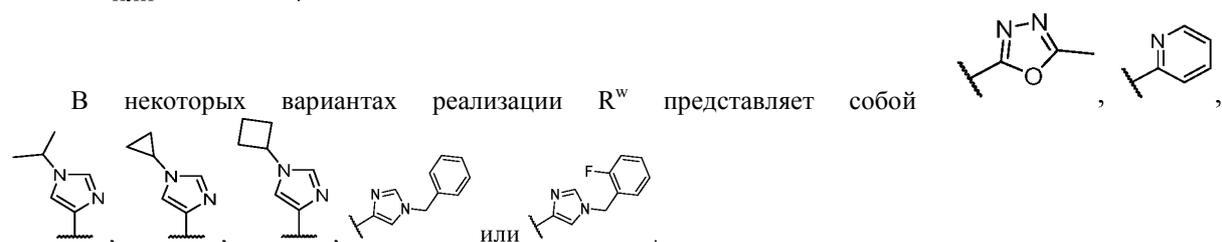
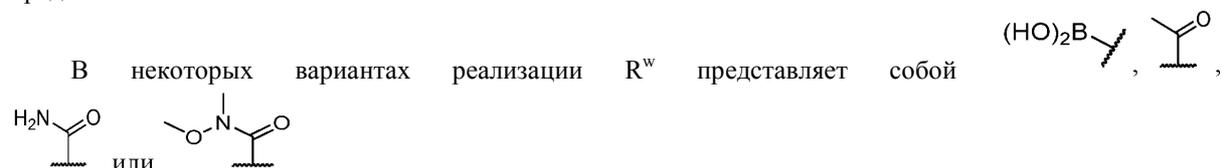
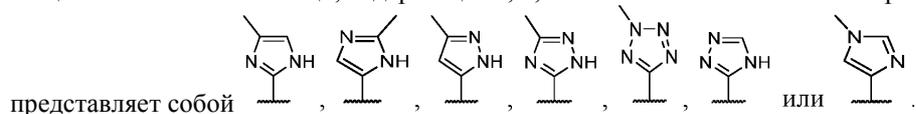


В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой , где R принимает значения, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой



, где R принимает значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенное 1-3 раза $-C_{1-6}$ алкилом. В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота. В некоторых вариантах реализации R^w



В некоторых вариантах реализации R^w выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

Как в целом определено выше, R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

В некоторых вариантах реализации R представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-CF_3$.

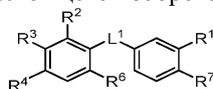
В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, представленных в табл. 1 ниже.

В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно обратимо ингибировать белок-мишень, например TEAD, посредством взаимодействия с аминокислотным остатком (таким как цистеин, лизин и гистидин), присутствующим в связывающем кармане белка. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с цистеином. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с серином. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с лизином. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с Cys359 из hTEAD1, Cys380 из hTEAD2, Cys368 из hTEAD3 и/или Cys367 из hTEAD4. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с Ser356 из hTEAD1, Ser345 и/или Ser377 из hTEAD2, Ser365 из hTEAD3 и/или Ser364 из hTEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенное в настоящем документе, способно взаимодействовать с Lys336 из hTEAD1, Lys357 из hTEAD2, Lys345 из hTEAD3 и/или Lys344 из hTEAD4. Примеры эталонных аминокислотных последовательностей TEAD1 человека, TEAD2 человека, TEAD3 человека и TEAD4 человека включают последовательности, имеющие идентификационные номера в базе данных

UniProt P28347-1 (SEQ ID NO: 1), Q15562 (SEQ ID NO: 2), Q99594 (SEQ ID NO: 3) и Q15561 (SEQ ID NO: 4), соответственно. Ниже представлены результаты выравнивания последовательностей связывающих коактиваторы доменов TEAD, приведенные в табл. 1 в источнике "Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains (TEADs)," J. Med. Chem. 2018, 61, 5057-5072, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

| | | |
|---------------|--------|---|
| SEQ ID NO: 5 | hTEAD1 | ²⁰⁶ WQGRSIGTTKRLRVESAFLEQQRDPDSYNKHLFVHIGHANHSYSDPLESVDIRQIYDKFPEKKGGGLKE ²⁷⁵ |
| SEQ ID NO: 6 | hTEAD2 | ²¹⁸ WQARGLTARLQLVEFSAFVEPPDAVDSYQRHLFVHISQHCPSGAPPLESVDVVRQIYDKFPEKKGGGLRE ²⁸⁷ |
| SEQ ID NO: 7 | hTEAD3 | ²¹⁵ WQDRTIASSRLRLLLEYSAFMEVQRDPDPTYSKHLFVHIGQTNPAFSDPPLEAVDVRQIYDKFPEKKGGGLKE ²⁸⁴ |
| SEQ ID NO: 8 | hTEAD4 | ²¹⁴ WQGRSVASSKLMLEFSAFLEQQQDPDPTYNKHLFVHIGQSSPSYSDPYLEAVDIRQIYDKFPEKKGGGLKD ²⁸³ |
| SEQ ID NO: 9 | hTEAD1 | ²⁷⁶ LFGKGPQNAFFLVKFWADLNCNIQ-DDAGA----- FYGVTSQYESSNMTVTCSTKVCVCSFGKQVVEK ³³⁶ |
| SEQ ID NO: 10 | hTEAD2 | ²⁸⁸ LYDRGPPHAFFLVKFWADLNWGPSGEEAGAGGSISSGGFYGVSSQYESLEHMTLTCSSKVCVCSFGKQVVEK ³⁵⁷ |
| SEQ ID NO: 11 | hTEAD3 | ²⁸⁵ LYEKGPPNAFFLVKFWADLNSTIQ-EGPGA----- FYGVSSQYSSADSMITISVSTKVCVCSFGKQVVEK ³⁴⁵ |
| SEQ ID NO: 12 | hTEAD4 | ²⁸⁴ LFERGPSNAFFLVKFWADLNTNIE-DEGSS-----FYGVSSQYESPENMIITCSTKVCVCSFGKQVVEK ³⁴⁴ |
| SEQ ID NO: 13 | hTEAD1 | ³³⁷ VETEYARFENGRFVYRINRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMNSVLENFTILLVVTNRDTQETLLCMACV ⁴⁰⁶ |
| SEQ ID NO: 14 | hTEAD2 | ³³⁸ VETERAQLDGRFVYRLLRSPMCEYLVNFLHKLRLQLPERYMMNSVLENFTILQVVTNRDTQELLCTAYV ⁴²⁷ |
| SEQ ID NO: 15 | hTEAD3 | ³⁴⁶ VETEYARLENGRFVYRIHRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMNSVLENFTILQVVTNRDSQETLLVIAFV ⁴¹⁵ |
| SEQ ID NO: 16 | hTEAD4 | ³⁴⁵ VETEYARYENGHYSYRIHRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMNSVLENFTILQVVTNRDTQETLLCIAV ⁴¹⁴ |
| SEQ ID NO: 17 | hTEAD1 | ⁴⁰⁷ FEVSNSEHGAQHNIYRLVKD ⁴²⁶ |
| SEQ ID NO: 18 | hTEAD2 | ⁴²⁸ FEVSTSERGAQHNIYRLVRD ⁴⁴⁷ |
| SEQ ID NO: 19 | hTEAD3 | ⁴¹⁶ FEVSTSEHGAQHNVYKLVKD ⁴³⁵ |
| SEQ ID NO: 20 | hTEAD4 | ⁴¹⁵ FEVSASEHGAQHNIYRLVKE ⁴³⁴ |

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -O- или -S-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота;

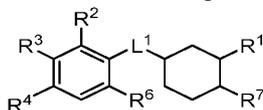
R³ представляет собой -H;

R⁴ представляет собой -S(O)₂N(R)₂; -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂, где каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной -C₁₋₆ алифатической группы; R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном; и R⁷ представляет собой -H.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где: L¹ представляет собой -NH-;

R^1 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;
 R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота; R^3 представляет собой $-H$;
 R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$, где каждый R независимо выбран из $-H$ и необязательно замещенной $-C_{1-6}$ алифатической группы;
 R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу; и
 R^7 представляет собой $-H$.

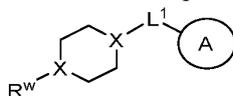
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

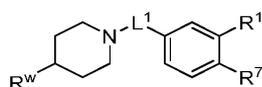
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IV):



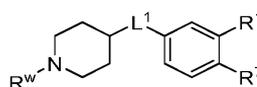
IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из кольца A, R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IVa) или (IVb):



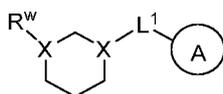
IVa



IVb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

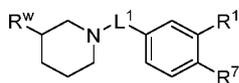
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (V):



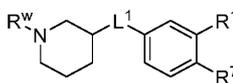
V

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из кольца A, R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Va) или (Vb):



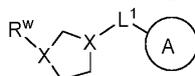
Va



Vb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

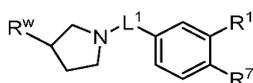
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VI):



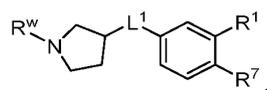
VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из кольца A, R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIa) или (VIb):



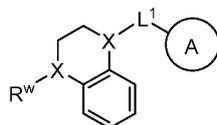
VIa



VIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

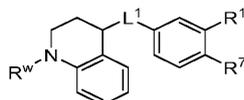
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VII):



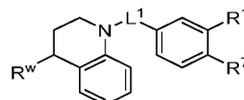
VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N ; и каждый из кольца A , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIIa) или (VIIb):



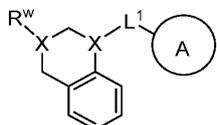
VIIa



VIIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

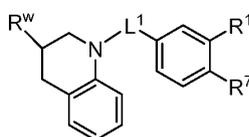
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIII):



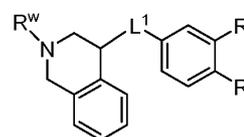
VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N ; и каждый из кольца A , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIIIa) или (VIIIb):



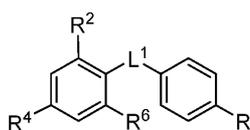
VIIIa



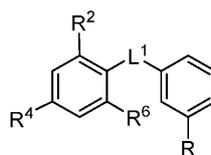
VIIIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 атома азота; кольцо B представляет собой фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 атома азота; и каждый из R^w и L^1 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IXa-1) или (IXa-2):



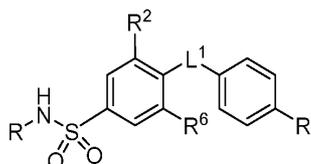
IXa-1



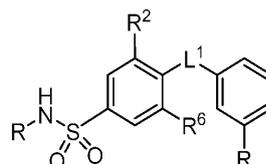
IXa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^4 , R^6 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Xa-1) или (Xa-2):



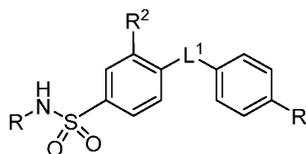
Xa-1



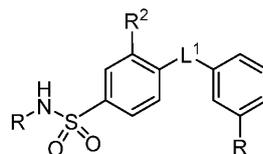
Xa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^6 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIa-1) или (XIa-2):



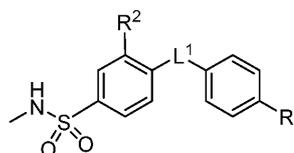
XIa-1



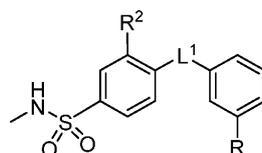
XIa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-NH-$, и каждый из R^2 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIa-1) или (XIIa-2):



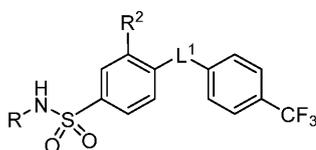
XIIa-1



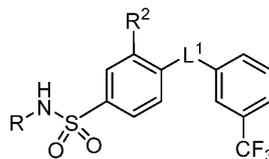
XIIa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-NH-$, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIIa-1) или (XIIIa-2):



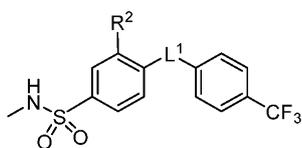
XIIIa-1



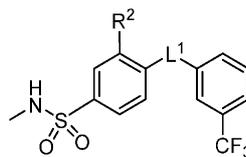
XIIIa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-NH-$, R необязатель-

но замещен $-C_{1-6}$ алифатической группой, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIVa-1) или (XIVa-2):



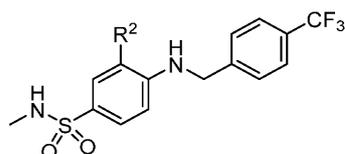
XIVa-1



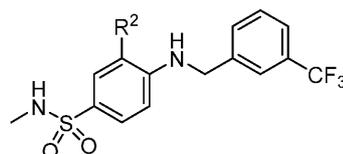
XIVa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-NH-$, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XVa-1) или (XVa-2):

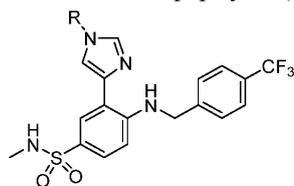


XVa-1

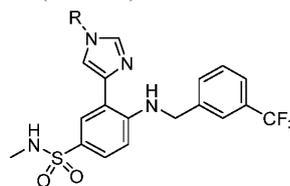


XVa-2

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XVIa-1) или (XVIa-2):

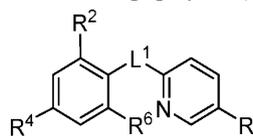


(XVIa-1)

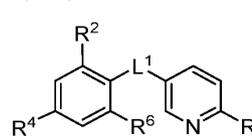


(XVIa-2)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IXb) или (IXc):



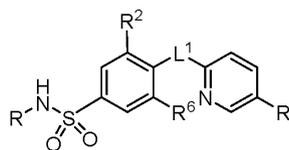
IXb



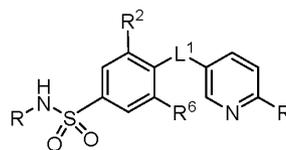
IXc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^4 , R^6 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Xb) или (Xc):



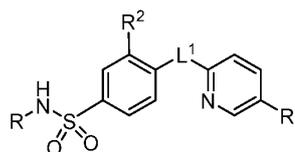
Xb



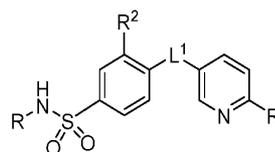
Xc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на $-N(R)-$, и каждый из R^2 , R^6 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIb) или (XIc):



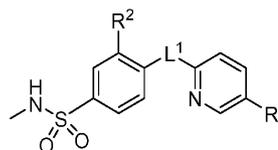
XIb



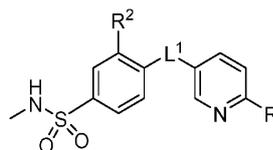
XIc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на -NH-, и каждый из R^2 и R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения, как по отдельности, так и в сочетаниях.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIb) или (XIIc):



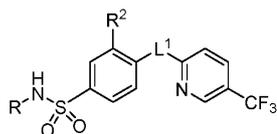
XIIb



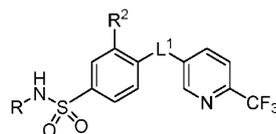
XIIc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную или разветвленную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на -NH-, R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIIb) или (XIIIc):

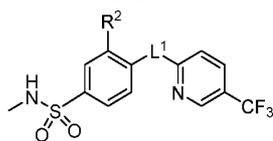


XIIIb



XIIIc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на -NH-, R необязательно замещен $-C_{1-6}$ алифатической группой, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIVb) или (XIVc):



XIVb



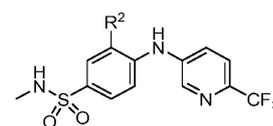
XIVc

или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} двухвалентную линейную углеводородную цепь, где 1 метиленовая единица указанной цепи заменена на -NH-, и R^2 принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XVb) или (XVc):



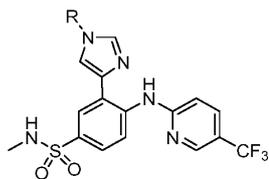
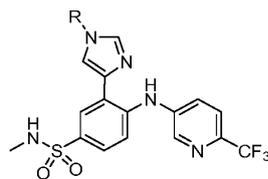
XVb



XVc

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой необязательно замещенное 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XVIb) или (XVIc):

**XVIb****XVIc**

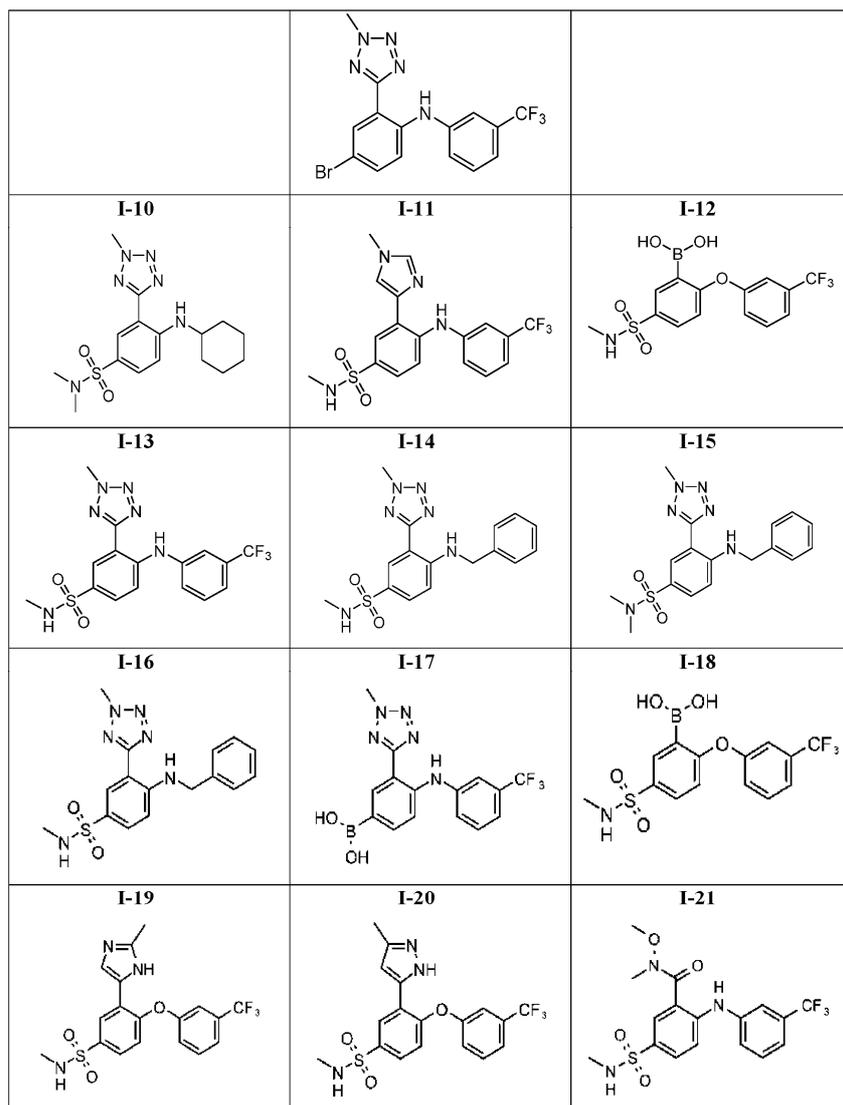
или его фармацевтически приемлемая соль, где R принимает значения, определенные выше и описанные в вариантах реализации настоящего изобретения.

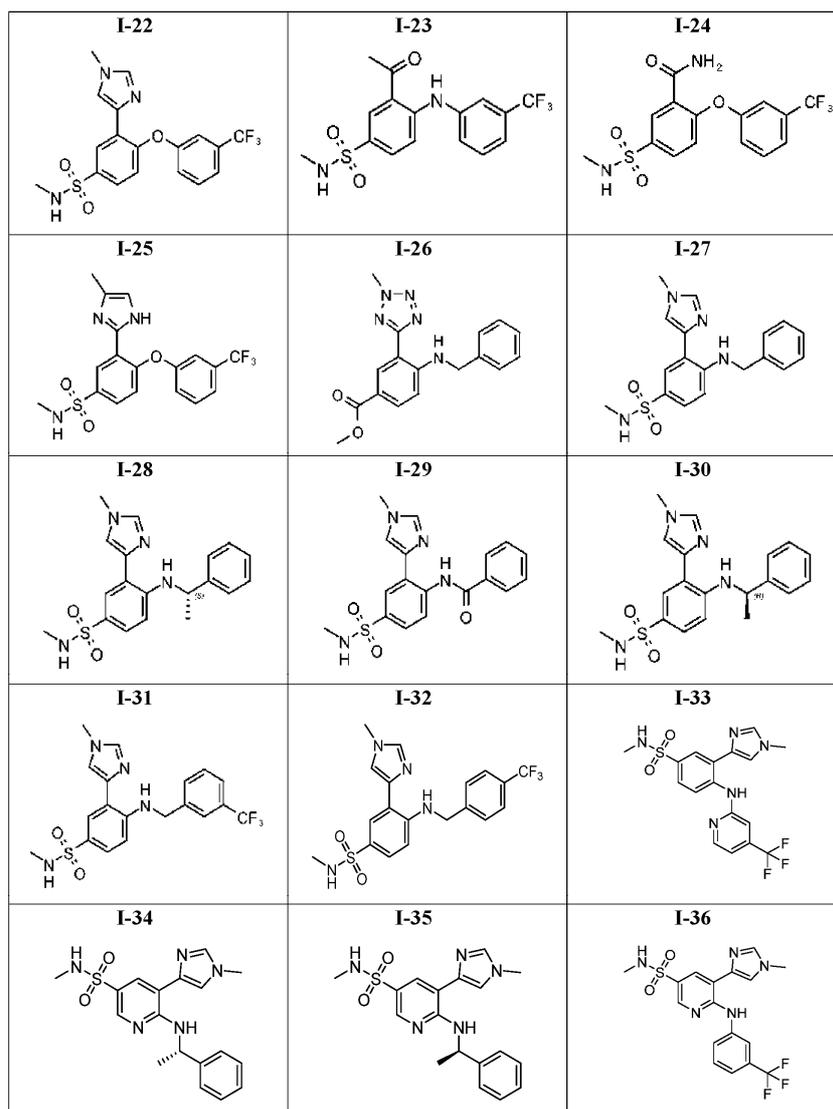
Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению приведены в табл. 1 ниже.

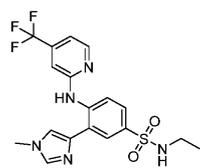
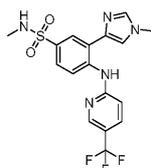
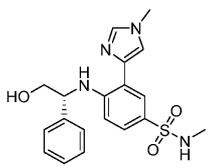
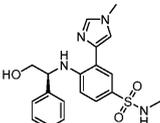
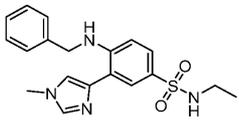
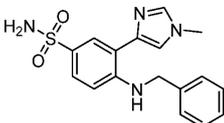
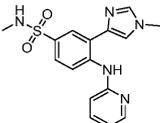
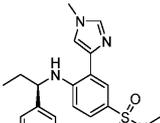
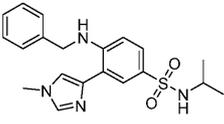
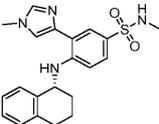
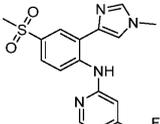
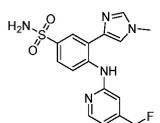
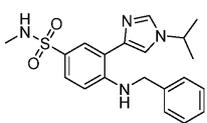
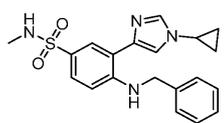
Таблица 1

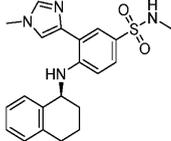
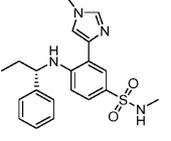
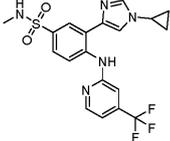
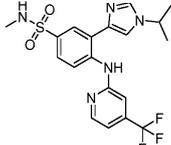
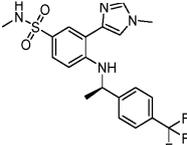
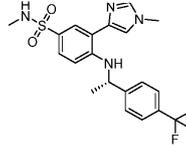
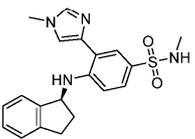
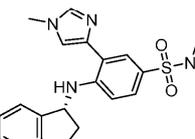
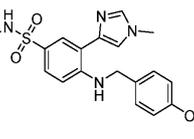
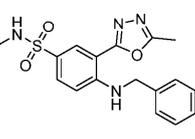
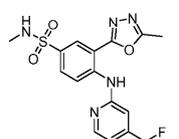
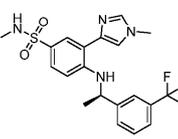
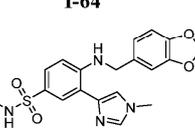
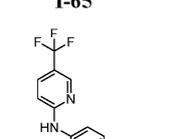
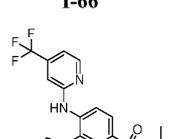
Иллюстративные соединения

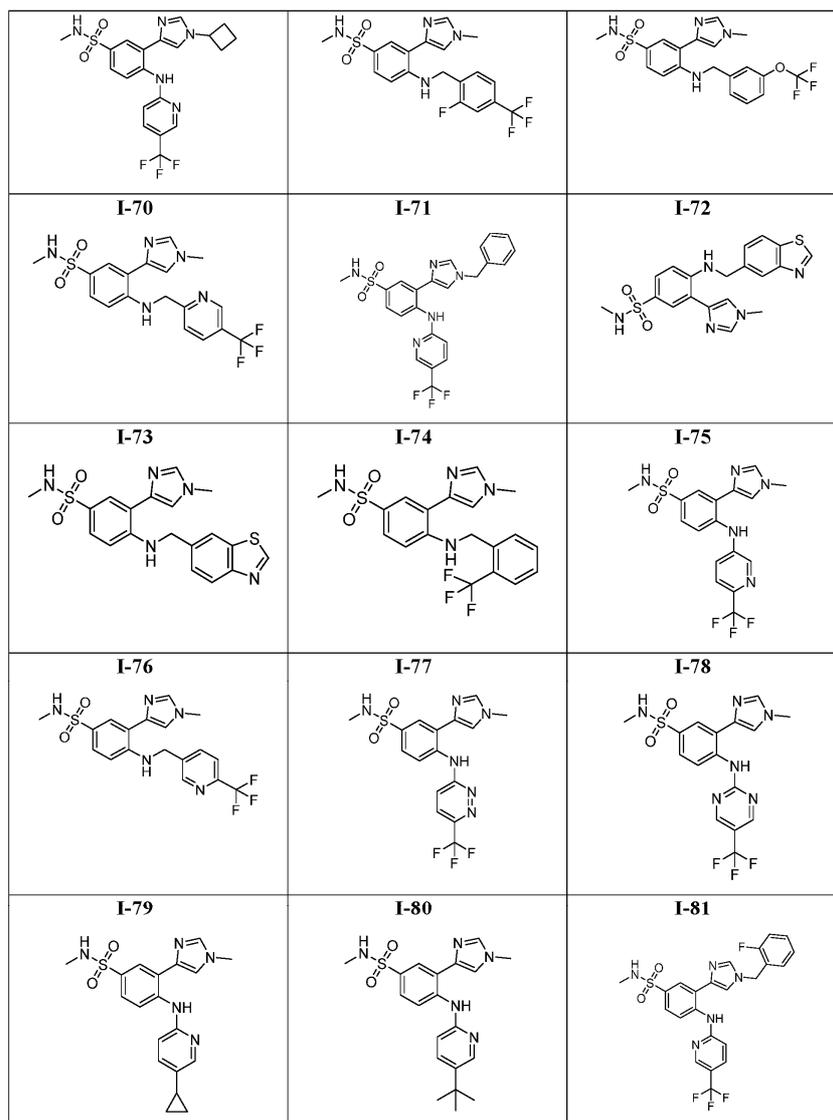
| | | |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;">I-1</p> | <p style="text-align: center;">I-2</p> | <p style="text-align: center;">I-3</p> |
| <p style="text-align: center;">I-4</p> | <p style="text-align: center;">I-5</p> | <p style="text-align: center;">I-6</p> |
| <p style="text-align: center;">I-7</p> | <p style="text-align: center;">I-8</p> | <p style="text-align: center;">I-9</p> |

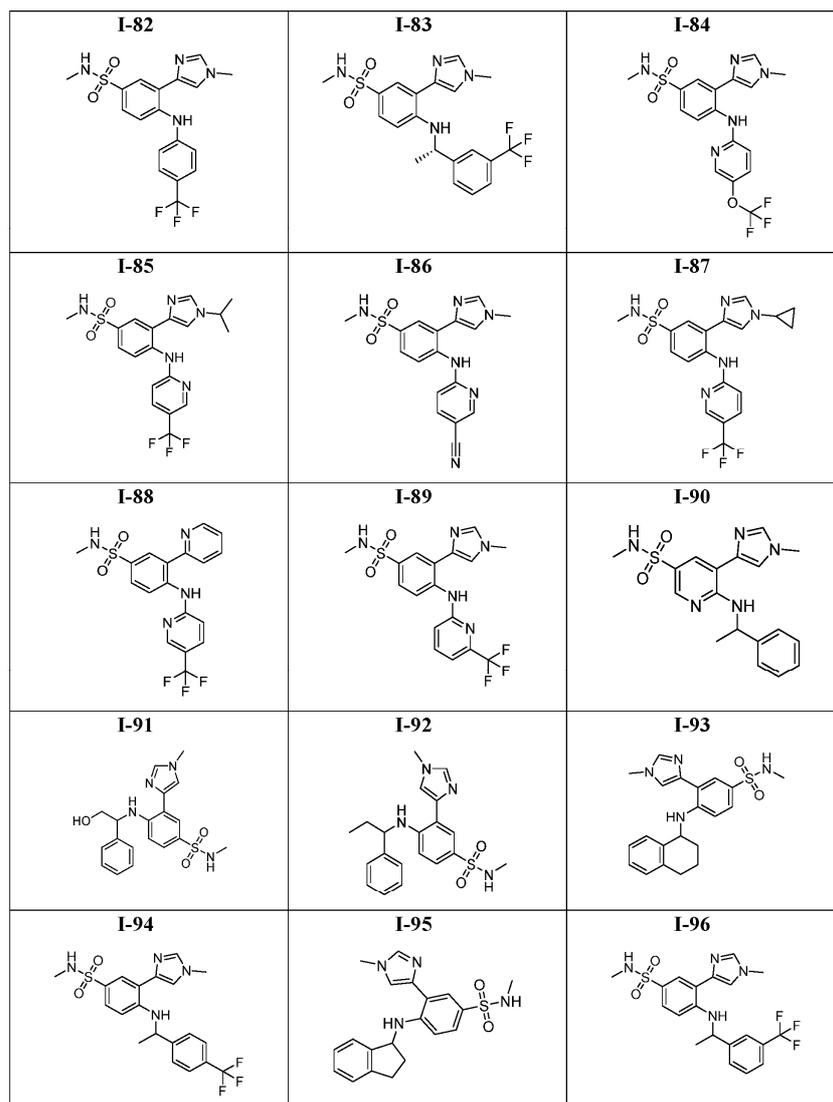




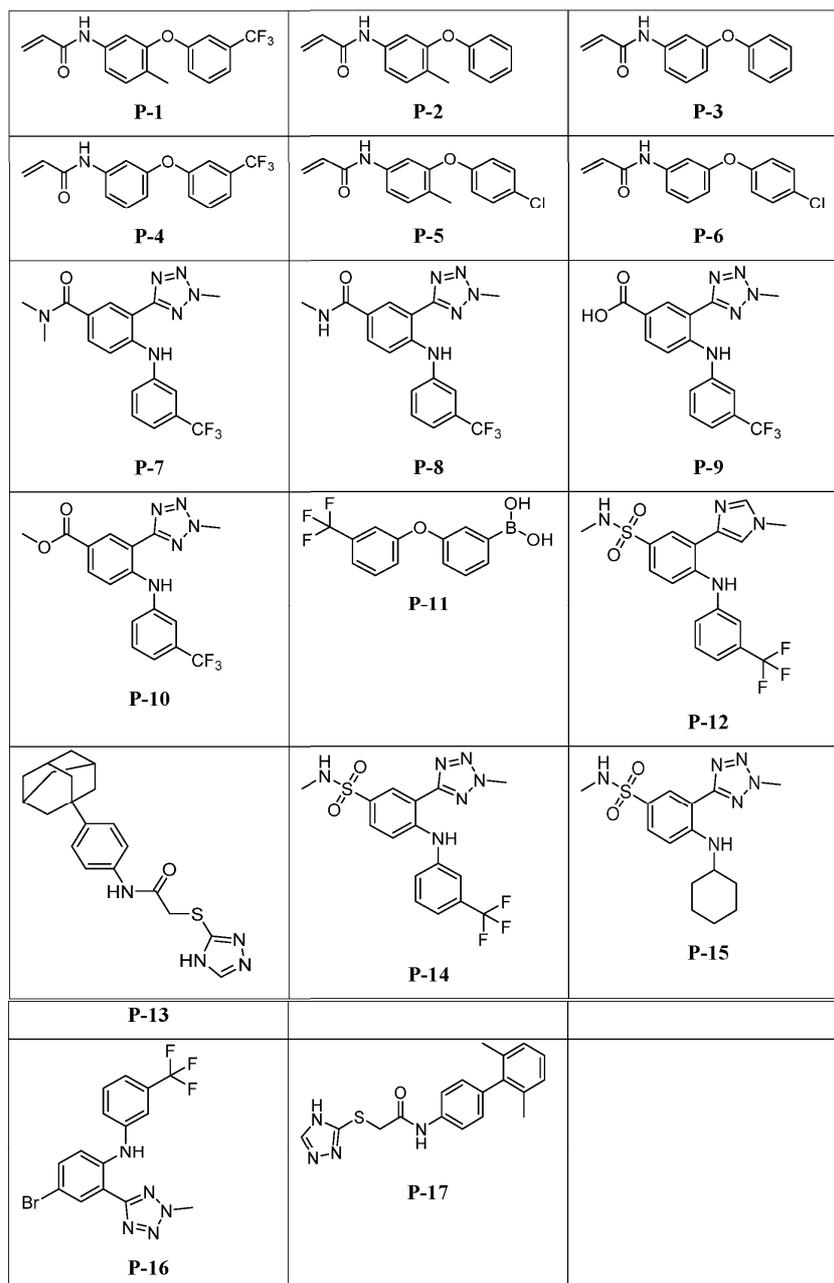
| | | |
|--|--|---|
| <p>I-37</p>  | <p>I-38</p>  | <p>I-39</p>  |
| <p>I-40</p>  | <p>I-41</p>  | <p>I-42</p>  |
| <p>I-43</p>  | <p>I-44</p>  | <p>I-45</p>  |
| <p>I-46</p>  | <p>I-47</p>  | <p>I-48</p>  |
| <p>I-49</p>  | <p>I-50</p>  | <p>I-51</p>  |
| <p>I-52</p> | <p>I-53</p> | <p>I-54</p> |

| | | |
|--|--|---|
|  |  |  |
| I-55 | I-56 | I-57 |
|  |  |  |
| I-58 | I-59 | I-60 |
|  |  |  |
| I-61 | I-62 | I-63 |
|  |  |  |
| I-64 | I-65 | I-66 |
|  |  |  |
| I-67 | I-68 | I-69 |





В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, приведенное в табл. 1 выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению не является соединением, выбранным из:



Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены или выделены посредством общих синтетических и/или полусинтетических способов, известных специалистам в данной области техники в отношении аналогичных соединений, и способов, подробно описанных в разделе "Примеры" настоящего документа. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено промежуточное соединение, описанное в разделе "Примеры", или его соль.

4. Применения, получение составов и введение.

Фармацевтически приемлемые композиции.

В соответствии с другим вариантом реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносную среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для достижения поддающегося измерению ингибирования TEAD или его варианта или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для достижения поддающегося измерению ингибирования TEAD или его варианта или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению готовят для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению готовят для перорального введения пациенту.

Термины "пациент" или "субъект" в настоящем документе означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека. Термин "фармацевтически приемлемый носи-

тель, адъювант или переносящая среда" относится к нетоксичным носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, составы с которым готовят с их помощью. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые могут применяться в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. "Фармацевтически приемлемое производное" означает любые нетоксичные соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении реципиенту способны обеспечить, непосредственно или опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению или его активный с точки зрения ингибирования метаболит или остаток.

В настоящем документе термин "его активный с точки зрения ингибирования метаболит или остаток" означает, что метаболит или остаток соединения также является ингибитором TEAD или его варианта или мутанта.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. В настоящем документе термин "парентеральный" включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутривенную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию.

Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть приготовлены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых переносящих сред и растворителей, которые могут применяться, присутствуют вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла.

Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются подходящими для получения инъекционных препаратов, примерами являются природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или схожие диспергирующие агенты, которые широко используются для получения фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов могут применяться другие широко используемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины (Tweens), Спаны (Spans) и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включающей, но не ограничивающейся ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения широко используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда необходимы водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также могут быть добавлены некоторые подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиторий для ректального введения. Эти суппозитории могут быть получены путем смешивания агента с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, размягчается в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно в случаях когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболвания глаз, кожи или нижнего отдела желудочно-

кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов. Местное применение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть осуществлено с помощью состава, представляющего собой ректальный суппозиторий (см. выше), или с помощью подходящего состава для клизмы. Также могут применяться трансдермальные пластыри для местного введения.

Для местных применений, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН с добавлением консерванта, такого как бензалкония хлорид, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как мазь на основе вазелина.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области получения фармацевтических составов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов. Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в виде составов для перорального введения. Такие составы могут быть введены вместе с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят вместе с пищей. Количество соединений согласно настоящему изобретению, которые можно комбинировать с веществами носителя для получения композиции в единой лекарственной форме, варьирует в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить введение пациенту, получающему эти композиции, дозы ингибитора, составляющей 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента зависит от множества факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, мнение лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, которое лечат. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций Сеть сигнального пути Hippo.

Сеть сигнального пути Hippo (также известного как путь Salvador/Warts/Hippo (SWH)) является главным регулятором пролиферации, гибели и дифференцировки клеток. В некоторых вариантах реализации основная функция сигнального пути Hippo заключается в отрицательной регуляции функции коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (YAP) и его паралога, коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ; также известного как WWTR1). Киназы в составе каскада пути Hippo фосфорилируют YAP/TAZ и ингибируют их, способствуя удержанию в цитоплазме и деградации и тем самым подавляя находящуюся под контролем YAP/TAZ функцию стимуляции роста. В нефосфорилированном/дефосфорилированном состоянии YAP, также известный как YAP1 или YAP65, транспортируется вместе с TAZ в ядро, где указанные белки взаимодействуют с факторами транскрипции семейства TEAD, что приводит к активации генов, которые стимулируют пролиферацию и миграцию и ингибируют апоптоз. В некоторых случаях нерегулируемая активация этих генов, вовлеченных в пролиферацию, миграцию и антиапоптотические процессы, приводит к развитию рака. В некоторых случаях избыточная экспрессия YAP/TAZ ассоциирована с раком.

Дополнительные ключевые звенья сигнального пути Hippo включают серин/треонинкиназы MST1/2 (гомологи Hippo/Hpo в Drosophila), киназы Lats1/2 (гомологи Warts/Wts) и их адаптерные белки Sav1 (гомолог Salvador/Sav) и Mob (MOBKL1A и MOBKL1B; гомологи Mats), соответственно. В целом, киназа MST1/2 образует комплекс с каркасным белком Sav1, который, в свою очередь, фосфорилирует и активи-

вирует киназу Lats1/2. Lats1/2 также активируется каркасным белком Mob. Активированная Lats1/2 затем фосфорилирует и инактивирует YAP или его паралог TAZ. Фосфорилирование YAP/TAZ приводит к их выходу из ядра в цитоплазму, удержанию в цитоплазме и деградации под действием убиквитин-протеасомной системы.

В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в пределах консенсусных мотивов [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21). YAP содержит пять консенсусных мотивов [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21), где X обозначает любой аминокислотный остаток. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в пределах одного или более консенсусных мотивов. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в пределах всех пяти консенсусных мотивов. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилируют YAP в положении аминокислоты S127. Фосфорилирование YAP в положении S127 стимулирует его связывание с белком 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации YAP. В связи с этим мутация YAP в положении S127 нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и, как следствие, способствует ядерной транслокации.

Дополнительное фосфорилирование YAP происходит в положении аминокислоты S381. Фосфорилирование YAP в положении S381 и в соответствующем сайте в TAZ примиряет оба белка для дальнейших событий фосфорилирования под действием SK18/s в мотиве, отвечающем за деградацию, который затем передает сигнал для взаимодействия с β -TRCP-убиквитинлигазой E3, что приводит к полиубиквитинированию и деградации YAP.

В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в пределах консенсусных мотивов [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21). TAZ содержит четыре консенсусных мотива [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21), где X обозначает любые аминокислотные остатки. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в пределах одного или более консенсусных мотивов. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в пределах всех четырех консенсусных мотивов. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилируют TAZ в положении аминокислоты S89. Фосфорилирование TAZ в положении S89 стимулирует его связывание с белком 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации TAZ. В связи с этим мутация TAZ в положении S89 нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и, как следствие, способствует ядерной транслокации.

В некоторых вариантах реализации фосфорилированный YAP/TAZ накапливается в цитоплазме и подвергается SCF β ^{-TRCP}-опосредованному убиквитинированию и последующей протеасомной деградации. В некоторых случаях комплекс, содержащий Skp, куллин (Cullin), F-box (комплекс SCF) представляет собой мультибелковый комплекс убиквитинлигазы E3, который содержит белок-представитель семейства F-box (например, Cdc4), Skp1, мостиковый белок, и RBX1, который содержит малый "пальцеобразный" домен RING, взаимодействующий с убиквитинконъюгирующим ферментом E2. В некоторых случаях семейство F-box содержит более 40 представителей, среди которых типичные представители включают белок 1A, содержащий повтор F-box/WD (FBXW1A, pTrCP1, Fbxw1, hsSlimb, субъединицу рецептора рlкарраВalpha-E3) и белки 2, ассоциированные с киназой S-фазы (SKP2). В некоторых вариантах реализации указанный комплекс SCF (например, SCF β ^{-TrCP1}) взаимодействует с убиквитинактивирующим ферментом E1 и убиквитинконъюгирующим ферментом E2 с обеспечением катализа переноса убиквитина на субстрат YAP/TAZ. Примеры убиквитинактивирующих ферментов E1 включают ферменты, кодируемые следующими генами: UBA1, UBA2, UBA3, UBA5, UBA5, UBA7, ATG7, NAE1 и SAE1. Примеры убиквитинконъюгирующих ферментов E2 включают ферменты, кодируемые следующими генами: UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2Z, ATG2, BIRC5 и UFC1. В некоторых вариантах реализации убиквитинированный YAP/TAZ дополнительно подвергается процессу деградации посредством протеасомы 26S.

В некоторых вариантах реализации путь Hippo регулируется выше по каскаду с участием различных семейств регуляторов. В некоторых случаях путь Hippo регулируется G-белком и сопряженными с ним рецепторами, комплексом Crumbs, регуляторами, расположенными выше по каскаду от киназ MST, и молекулами адгезионных контактов.

Взаимодействие YAP/TAZ с TEAD.

В некоторых вариантах реализации нефосфорилированный и/или дефосфорилированный YAP/TAZ накапливается в ядре. Внутри ядра YAP/TAZ взаимодействует с факторами транскрипции семейства TEAD (например, TEAD1 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15561 (SEQ ID NO: 4)), активируя гены, вовлеченные в антиапоптотические процессы и пролиферацию, такие как, например, CTGF, Cyr61 и FGF1.

В протеомных и биохимических исследованиях было показано, что факторы транскрипции TEAD (содержащие домен TEA) подвергаются пальмитоилрованию по эволюционно консервативным остаткам цистеина. В TEAD1 человека были обнаружены три остатка цистеина, которые являются эволюционно консервативными, и они были заменены на остатки серина путем мутагенеза (C53S, C327S и C359S) для проверки того, влияет ли мутация на пальмитоилрование TEAD1. Мутант C359S демонст-

рировал наибольшее снижение пальмитоилирования, и C327S и C53S также демонстрировали снижение пальмитоилирования. Эти результаты позволяют предположить, что C359 играет определяющую роль в пальмитоилировании TEAD1. Кроме того, комбинированная мутация всех трех остатков цистеина, C53/327/359S (3CS), полностью устраняла пальмитоилирование TEAD1, что свидетельствует о том, что эти остатки вовлечены в пальмитоилирование TEAD1. Было обнаружено, что TEAD подвергается РАТ-независимому аутопальмитоилированию при физиологических концентрациях пальмитоил-КоА. Кроме того, аутопальмитоилирование играет определяющую роль в регуляции процесса ассоциации TEAD-YAP и их физиологических функций *in vitro* и *in vivo*. Chan, et al., *Nature Chem. Biol.* 12, pages 282-289 (2016); Noland, et al., *Structure*, 24, 1-8 (2016); Gibault et al., *J. Med. Chem.* 61, 5057-5072 (2018). Таким образом, пальмитоилирование TEAD играет важные роли в регуляции транскрипционных комплексов пути Hippo.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD, YAP или TAZ и предотвращают взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, обратимо ингибируют фактор транскрипции TEAD. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD1. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD2. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD3. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, обратимо ингибируют активность фактора транскрипции TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4).

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положении C359 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положении C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положении C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359 и C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359 и C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C53 и C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C327 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359, C327 и C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359, C327 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C327, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 в положениях C359, C327, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения,

между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 в положениях C359, C327, C53 и C405, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 в положении C380 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2 в положении C380. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2 в положении C380, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 в положении C371 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 в положении C368 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 в положениях C371 и C368 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положении C371. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положении C368. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положениях C368 и C371.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3, предотвращают пальмитоилирование TEAD3 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положении C371, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положении C368, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в положениях C371 и C368, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 в положении C367 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4 в положении C367. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4, предотвращают пальмитоилирование TEAD4 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4 в положении C367, и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

Регуляция YAP/TAZ, опосредованная G-белками/GPCR.

В некоторых вариантах реализации путь Hippo регулируется белками семейства рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), и белками семейства G-белков (также известных как белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды). G-белки представляют собой молекулярные переключатели, которые передают внеклеточные стимулы в клетку посредством GPCR. В некоторых случаях присутствуют два класса G-белков: мономерные малые ГТФазы и гетеротримерные G-белковые комплексы. В некоторых случаях последний из упомянутых класс комплексов состоит из субъединиц альфа (G_{α}), бета (G_{β}) и гамма (G_{γ}). В некоторых случаях присутствуют несколько классов субъединиц G_{α} : $G_{q/11\alpha}$, $G_{12/13\alpha}$, $G_{i/o\alpha}$ (G-белок, ингибирующий аденилатциклазу/G-белок с другой функцией) и $G_{s\alpha}$ (G-белок, стимулирующий аденилатциклазу).

В некоторых случаях GPCR, сопряженные с $G_{i\alpha}$ (G-белок, ингибирующий аденилатциклазу), $G_{o\alpha}$ (G-белок с другой функцией), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$, активируют YAP/TAZ и способствуют ядерной транслокации. В других случаях GPCR, сопряженные с $G_{s\alpha}$ (G-белок, стимулирующий аденилатциклазу), подавляют активность YAP/TAZ, приводя к деградации YAP/TAZ.

В некоторых случаях GPCR, сопряженные с $G_{i\alpha}$ (G-белок, ингибирующий аденилатциклазу), $G_{o\alpha}$

(G-белок с другой функцией), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$, активируют YAP/TAZ путем подавления активности Lats1/2. Напротив, $G_{s\alpha}$ в некоторых вариантах реализации индуцирует активность Lats1/2, тем самым способствуя деградации YAP/TAZ. Семейство G_q $G_{q\alpha}$ (также известный как белок $G_{q/11}$), участвует в пути передачи сигнала инозитолтрифосфата (IP3) и высвобождении кальция (Ca^{2+}) из внутриклеточного хранилища посредством активации фосфолипазы C (PLC). Активированная PLC катализирует гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP₂) до диацилглицерина (ДАГ) и IP₃. В некоторых случаях IP₃ затем диффундирует через цитоплазму в эндоплазматический ретикулум (ЭР) или саркоплазматический ретикулум (СР) в случае мышечных клеток и затем связывается с рецептором инозитолтрифосфата (InsP3R), который представляет собой кальциевый (Ca^{2+}) канал. В некоторых случаях указанное связывание запускает открытие Ca^{2+} канала и тем самым увеличивает высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму.

В некоторых вариантах реализации GPCR, которые взаимодействуют с $G_{q\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминный рецептор (5-НТ рецептор) типов 5-НТ₂ и 5-НТ₃; альфа-1 адренергический рецептор; рецепторы 1 типа 1A и 1B вазопрессина; рецептор 1 типа ангиотензина II; рецептор кальцитонина; H1-гистаминовый рецептор; метаботропный глутаматный рецептор группы I; мускариновые рецепторы M₁, M₃ и M₅ и рецептор 1, ассоциированный со следами аминов.

В некоторых случаях присутствуют несколько типов $G_{q\alpha}$: G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$.

Белок G_q кодируется GNAQ. $G_{q/11}$ кодируется GNA11. $G_{q/14}$ кодируется GNA14. $G_{q/15}$ кодируется GNA15.

В некоторых случаях мутации или модификации генов $G_{q\alpha}$ были связаны с раком. Действительно, в исследованиях было показано, что мутации в $G_{q\alpha}$ способствуют онкогенезу при увеальной меланоме (УМ). В некоторых случаях было обнаружено, что примерно в 80% случаев УМ имела место мутация в GNAQ и/или GNA11.

В некоторых случаях мутации или модификации генов $G_{q\alpha}$ были связаны с врожденными заболеваниями. В некоторых случаях мутации $G_{q\alpha}$ были обнаружены при врожденных заболеваниях, таких как винный невус и/или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых случаях в примерно 92% случаев винного невуса имеет место мутация в GNAQ.

В некоторых случаях в примерно 88% случаев синдрома Стерджа-Вебера имеет место мутация в GNAQ.

Семейство $G_{12/13}$.

$G_{12/13\alpha}$ модулирует ремоделирование актинового цитоскелета в клетках и регулирует клеточные процессы посредством факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). GEF участвуют в активации малых ГТФаз, которые действуют как молекулярные переключатели в различных внутриклеточных сигнальных путях. Примеры малых ГТФаз включают суперсемейство ГТФаз Ras (например, белок семейства Rho, такой как Cdc42), которые вовлечены в процессы клеточной дифференцировки, пролиферации, организации цитоскелета, миграции везикул и ядерного транспорта.

В некоторых вариантах реализации GPCR, которые взаимодействуют с $G_{12/13\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, пуринергические рецепторы (например, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆); мускариновые ацетилхолиновые рецепторы M1 и M3; рецепторы тромбина [активируемый протеазами рецептор (PAR)-1, PAR-2]; тромбосана (ТХА2); сфингозин-1-фосфата (например, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅); лизофосфатидиновой кислоты (например, LPA₁, LPA₂, LPA₃); ангиотензина II (AT1); серотонина (5-НТ_{2c} и 5-НТ₄); соматостатина (sst₅); эндотелина (ET_A и ET_B); холецистокинина (ССК₁); рецепторы вазопрессина V1_a; дофаминовые рецепторы D₅; рецепторы формилпептида fMLP; рецепторы галанина GAL₂; простаноидные рецепторы EP₃; аденозиновые рецепторы A₁; α_1 адренергические рецепторы; рецепторы бомбезина BB₂; рецепторы брадикинина B₂; кальций-чувствительные рецепторы; хемокиновые рецепторы KSHV-ORF74; рецепторы тахикининов NK₁ и рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ).

В некоторых случаях $G_{12/13\alpha}$ дополнительно подразделяют на типы G_{12} и G_{13} , которые кодируются GNA12 и GNA13, соответственно.

Семейство $G_{i/o}$.

$G_{i/o\alpha}$ (G-белок, ингибирующий аденилатциклазу/G-белок с другой функцией) (также известный как белок G_i/G_o или G_i) подавляет выработку 3',5'-циклического АМФ (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ) посредством ингибирования активности аденилатциклазы, которая превращает АТФ в цАМФ.

В некоторых вариантах реализации GPCR, которые взаимодействуют с $G_{i\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминный рецептор (5-НТ рецептор) типов 5-НТ₁ и 5-НТ₅; мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, такие как M₂ и M₄; аденозиновые рецепторы, такие как A₁ и A₃; адренергические рецепторы, такие как α_{2A} , α_{2B} и α_{2C} ; рецепторы апелина; кальций-чувствительный рецептор; каннабиноидные рецепторы CB1 и CB2; хемокиновый рецептор CXCR4; дофаминовые рецепторы D₂, D₃ и D₄; рецептор ГАВА_B; глутаматные рецепторы, такие как метаботропный глутаматный рецептор 2 (mGluR2), метаботропный глутаматный рецептор 3 (mGluR3), метаботропный глутаматный рецептор 4 (mGluR4), метаботропный глутаматный рецептор 6 (mGluR6), метаботропный глутаматный рецептор 7 (mGluR7) и метаботропный глутаматный рецептор 8 (mGluR8); гистаминовые рецепторы, такие как H₃- и H₄-рецепторы; мелатониновые рецепторы, такие как мелатониновый рецептор 1 типа (MT1), мелатони-

новый рецептор 2 типа (MT2) и мелатониновый рецептор 3 типа (MT3); рецепторы ниацина, такие как NIACR1 и NIACR2; опиоидные рецепторы, такие как δ , κ , μ и ноцицептивные рецепторы; простагландиновые рецепторы, такие как рецептор 1 простагландина E (EP₁), рецептор 3 простагландина E (EP₃), рецептор простагландина F (FP), и тромбоксановый рецептор (TP); рецепторы соматостатина sst₁, sst₂, sst₃, sst₄ и sst₅; и рецептор 8, ассоциированный со следами аминов.

В некоторых случаях присутствуют несколько типов G₁ α : G₁ α 1, G₁ α 2, G₁ α 3, G₁ α 4, G_o α , G_t, G_{gust} и G_z. G₁ α 1 кодируется GNAI1. G₁ α 2 кодируется GNAI2. G₁ α 3 кодируется GNAI3. G_o α , субъединица α_o , кодируется GNAO1. G_t кодируется GNAT1 и GNAT2. G_{gust} кодируется GNAT3. G_z кодируется GNAZ.

Семейство G_s.

G_s α (также известный как G-белок, стимулирующий аденилатциклазу, альфа-субъединица G_s или белок G_s) активирует цАМФ-зависимый путь посредством активации аденилатциклазы, которая превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в 3',5'-циклический АМФ (цАМФ) и пирофосфат. В некоторых вариантах реализации GPCR, которые взаимодействуют с G_s α , включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминный рецептор (5-НТ рецептор) типов 5-НТ₄, 5-НТ₆ и 5-НТ₇; рецептор адренокортикотропного гормона (рецептор АКТГ) (также известный как рецептор меланокортина 2 или MC2R); аденозиновые рецепторы типов A_{2a} и A_{2b}; рецептор 2 аргинин-вазопрессина (AVPR2); β -адренергические рецепторы β_1 , β_2 и β_3 ; рецептор кальцитонина; рецептор генетически родственного кальцитонину пептида; рецептор кортиколиберина; дофаминовые рецепторы семейства D1-подобных рецепторов, такие как D₁ и D₅; рецептор фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); рецептор желудочного ингибиторного полипептида; рецептор глюкагона; H₂-гистаминовый рецептор; рецептор лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина; рецепторы меланокортина, такие как MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R; рецептор 1 паратиреоидного гормона; рецепторы простагландинов типов D₂ и I₂; рецептор секретина; рецептор тиреотропного гормона; рецептор 1, ассоциированный со следами аминов; и опсин морской осы. В некоторых случаях присутствуют два типа G_s α : G_s и G_{olf}. G_s кодируется GNAS. G_{olf} кодируется GNAL. Дополнительные регуляторы сети сигнального пути Hippo

В некоторых вариантах реализации дополнительный регулятор сигнального пути Hippo представляет собой комплекс Crumbs (Crb). Комплекс Crumbs представляет собой ключевой регулятор полярности клетки и формы клетки. В некоторых случаях комплекс Crumbs содержит трансмембранные белки CRB, которые собирают мультисубъединичные комплексы, функционирующие в регуляции полярности клеток. В некоторых случаях комплексы CRB рекрутируют представителей семейства адаптерных белков ангиомотина (AMOT), которые взаимодействуют с компонентами пути Hippo. В некоторых случаях в исследованиях было показано, что AMOT непосредственно связывается с YAP, стимулирует фосфорилирование YAP и ингибирует его ядерную локализацию. В некоторых случаях дополнительный регулятор сигнального пути Hippo содержит регуляторы семейства киназ MST. Киназы MST регулируют целостность актинового цитоскелета. В некоторых случаях регуляторы включают киназы TAO и киназу PAR-1, регулируемую полярность клеток.

В некоторых случаях дополнительный регулятор сигнального пути Hippo содержит молекулы адгезионных контактов. В некоторых случаях E-кадгерин (E-cad) подавляет ядерную локализацию и активность YAP посредством регуляции активности MST. В некоторых вариантах реализации E-cad-ассоциированный белок α -катенин регулирует YAP посредством секвестрации комплексов YAP/14-3-3 в цитоплазме. В других случаях представители семейства белков Ajuba влияют на активность киназы Lats1/2, тем самым предотвращая инактивацию YAP/TAZ.

В некоторых вариантах реализации дополнительные белки, которые непосредственно или опосредованно взаимодействуют с YAP/TAZ, включают, но не ограничиваются ими, мерлин, протокадгерин Fat 1, MASK1/2, HIPK2, RTPN14, RASSF, PP2A, индуцируемые солями киназы (SIK), Scribble (SCRIB), Scribble-ассоциированные белки Discs large (Dlg), KIBRA, RTPN14, NPHP3, LKB1, Ajuba и ZO1/2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой ингибиторы коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, повышают степень фосфорилирования коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или снижают степень дефосфорилирования коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации соединения повышают степень убиквитинирования коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или снижают степень деубиквитинирования коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы одного или более из белков, охватываемых путем Hippo или связанных с ним. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка и/или сопряженного с ним GPCR. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка. В некоторых

вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор белков семейства $G_q\alpha$, таких как G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$; белков семейства $G_{12/13}\alpha$, таких как G_{12} и G_{13} ; или белков семейства $G_i\alpha$, таких как $G_i\alpha1$, $G_i\alpha2$, $G_i\alpha3$, $G_i\alpha4$, $G_o\alpha$, G_t , G_{gust} и G_z . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_q . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_{q/11}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_{q/14}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_{q/15}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_{12} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_{13} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_i\alpha1$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_i\alpha2$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_i\alpha3$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_i\alpha4$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор $G_o\alpha$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_t . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_{gust} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор G_z .

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор ключевого белка пути Нирро. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор Sav1. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор Mob. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор YAP. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор TAZ. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор TEAD. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор белка, ассоциированного с путем убиквитинирования и протеасомной деградации. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор белка пути протеасомной деградации (например, протеасомы 26S). В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор белка суперсемейства белков Ras. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор белка семейства белков Rho. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор Cdc42. Cdc42 является представителем суперсемейства малых ГТФаз Ras. В частности, Cdc42 принадлежит семейству ГТФаз Rho, представители которого участвуют в разнообразных и наиболее важных клеточных процессах, таких как транскрипция генов, межклеточная адгезия и прогрессия клеточного цикла. Cdc42 вовлечен в процессы роста и регуляции полярности клеток, и в некоторых случаях Cdc42 активируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). В некоторых случаях ингибитор Cdc42 представляет собой соединение, раскрытое в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор деубиквитирующего фермента. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор цистеинпротеазы или металлопротеазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Нирро представляет собой ингибитор убиквитин-специфической протеазы. USP47 является представителем суперсемейства убиквитин-специфических протеаз (USP/UBP), относящихся к цистеиновым протеазам. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы USP47.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединения или его фармацевтической соли или композиции для лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, при этом указанное расстройство, заболевание или состояние включает, но не ограничивается им, клеточное пролиферативное расстройство.

Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта, может быть определена *in vitro*, *in vivo* или на линии клеток. Анализы *in vitro* включают анализы, которые позволяют определить ингибирование TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта. Альтернативные анализы *in vitro* позволяют количественно определить способность ингибитора связываться с TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его вариантом или мутантом. Подробные условия для анализа соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта, приведены в разделе "Примеры" ниже. См., например, примеры 2 и 5.

В настоящем документе термины "лечение", "лечить" и "проведение лечения" относятся к обращению течения, облегчению, задержке возникновения или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть проведено после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть проведено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть проведено индивидууму, имеющего предрасположенность, до возникновения симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов наличия пред-

расположенности). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например для предотвращения или задержки их повторного возникновения.

Предложенные соединения представляют собой ингибиторы TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и, таким образом, являются подходящими для применения для лечения одного или более расстройств, ассоциированных с активностью TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). Таким образом, в некоторых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения TEAD-опосредованного расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В настоящем документе термин "TEAD-опосредованные" расстройства, заболевания и/или состояния означают любое заболевание или другое патологическое состояние, для которого известна роль TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта. Соответственно, другой аспект или вариант реализации настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, для которого известна роль TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта.

В настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству ингибитора TEAD или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для снижения или ослабления биологической активности TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта, обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для задержки или минимизации одного или более симптомов, ассоциированных с состоянием, в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации "терапевтически эффективное количество" относится к количеству ингибитора TEAD или его фармацевтически приемлемой соли, которое измеримо снижает связывающую или сигнальную активность TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта или любую TEAD-опосредованную активность. В некоторых вариантах реализации термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общий результат лечения, уменьшает или устраняет симптомы, признаки или причины состояния и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования фактора транскрипции TEAD. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для лечения пролиферативного заболевания.

В некоторых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения, снижения тяжести, задержки возникновения или подавления прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более симптомов заболевания или расстройства, характеризующегося или ассоциированного с повышенной экспрессией TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3, и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3, и/или TEAD4), включающие стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения, снижения тяжести, задержки возникновения или подавления прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более симптомов заболевания или расстройства, при которых ингибирование или противодействие активности TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) оказывают благоприятное действие, где указанные способы включают стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения, снижения тяжести, задержки возникновения или подавления прогрессирования заболевания или расстройства, при которых ингибирование или противодействие активности пути Нирро оказывают благоприятное действие, где указанные способы включают стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, где указанное расстройство, заболевание или состояние включает, но не ограничивается им, клеточное пролиферативное расстройство, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту ингибирующего TEAD соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтической соли или композиции. В некоторых вариантах реализации клеточное пролиферативное расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации рак характеризуется повышенной экспрессией TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4).

В настоящем документе термины "увеличенный", "повышенный" или "усиленный" используются взаимозаменяемо и охватывают любое подающееся измерению повышение биологической функции и/или биологической активности и/или концентрации. Например, увеличение может составлять по меньшей мере примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно

35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99%, примерно 100%, примерно 2 раза, примерно 3 раза, примерно 4 раза, примерно 5 раз, примерно 6 раз, примерно 7 раз, примерно 8 раз, примерно 9 раз, примерно 10 раз, примерно 20 раз, примерно 25 раз, примерно 50 раз, примерно 100 раз или больше по сравнению с контрольным или исходным уровнем функции или активности или концентрации. В настоящем документе термины "повышенная экспрессия" и/или "повышенная активность" вещества, такого как TEAD, в образце или раковой опухоли или организме пациента относятся к увеличению количества вещества, такого как TEAD, на примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99%, примерно 100%, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 25 раз, примерно в 50 раз, примерно в 100 раз или больше по сравнению с количеством вещества, такого как TEAD, в контрольном образце или контрольных образцах, таких как полученные от индивидуума или группы индивидуумов, не страдающих от заболевания или расстройства (например, рака), или внутреннем контроле, как определено в способах, известных в данной области техники. Субъект также может быть определен как имеющий "повышенную экспрессию" или "повышенную активность" TEAD, если экспрессия и/или активность TEAD повышена на величину одного стандартного отклонения, двух стандартных отклонений, трех стандартных отклонений, четырех стандартных отклонений, пяти стандартных отклонений или больше по сравнению со средним или медианным значением количества TEAD в контрольной группе образцов или исходной группе образцов или значением, полученным при ретроспективном анализе образцов пациента. Как практикуется в данной области техники, такие контрольные или исходные уровни экспрессии могут быть предварительно определены или измерены до проведения измерений в образце или раковой опухоли или организме субъекта, либо могут быть получены из базы данных таких контрольных образцов.

В настоящем документе "пролиферативное заболевание" относится к заболеванию, которое возникает вследствие аномального роста или распространения путем размножения клеток (Walker, Cambridge Dictionary of Biology, Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть ассоциировано с: 1) патологической пролиферацией покоящихся в норме клеток; 2) патологической миграцией клеток из их нормального местоположения (например, метастазирование неопластических клеток); 3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (например, коллагеназы, желатиназы и эластазы); или 4) патологическим ангиогенезом, как при пролиферативной ретинопатии и метастазировании опухолей. Примеры пролиферативных заболеваний включают раковые заболевания (то есть "злокачественные новообразования"), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.

Рак.

Рак или пролиферативное расстройство или опухоль, подлежащие лечению с применением соединений и способов и вариантов применений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, рак кроветворной системы, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак легкого, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак костей, рак почки и рак сосудов.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредован активацией коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредован модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак характеризуется или ассоциирован с повышенной экспрессией TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (например, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак представляет собой рак, при котором YAP локализуется в ядрах раковых клеток.

В некоторых вариантах реализации рак характеризуется мутантным G_{α} -белком. В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок выбран из G_{12} , G_{13} , G_q , G_{11} , G_i , G_o и G_s . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{12} . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{13} . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_q . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_{11} . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_i . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок представляет собой G_o . В некоторых вариантах реализации мутантный G_{α} -белок

представляет собой G_s.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем ингибирования или снижения или уменьшения или остановки дальнейшего роста или распространения рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем подавления или уменьшения размера (например, объема или массы) рака или опухоли на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 99% по сравнению с размером рака или опухоли до лечения. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем уменьшения количества раковых клеток или опухолей у пациента на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 99% по сравнению с количеством раковых клеток или опухолей до лечения.

В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак представляет собой рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичника, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак печени, рак молочной железы, рак кожи или мезотелиому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой мезотелиому, такую как злокачественная мезотелиома. В некоторых вариантах реализации рак включает, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, болезнь Ходжкина или неходжкинскую болезнь), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчного протока, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, карциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому и ретинобластому).

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому или ретинобластому.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой невриному слухового нерва, астроцитому (например, I степени - пилоцитарную астроцитому, II степени - низкодифференцированную астроцитому, III степени - анапластическую астроцитому или IV степени - глиобластому (GBM)), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпендимому, медуллобластому, менингиому, метастатическую опухоль головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО) или шванному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой тип, чаще обнаруживаемый у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной железы, примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой ребенка или пациента педиатрического профиля.

В другом варианте реализации рак включает, но не ограничивается ими, мезотелиому, гепатобилиарный рак (рак печеночного и желчного протоков), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта (рак желудка, колоректальный рак и рак двенадцатиперстной кишки), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паразитовидной железы, рак коры надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному,

карциному почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, аденокортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинацию одного или более из указанных выше видов рака.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичника, эпителиального рака яичника или рака фаллопиевой трубы; серозной папиллярной цистаденокарциномы или серозной папиллярной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной аденомы; рака поджелудочной железы; карциномы протока поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/рака желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа; макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, рака фаллопиевой трубы, серозной папиллярной цистаденокарциномы, серозной папиллярной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной аденомы, рака поджелудочной железы, карциномы протока поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа, макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Сольидные опухоли в основном содержат отклоняющуюся от нормы массу ткани, которая, как правило, не включает кисты или жидкие области. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) или гепатобластомы или рака печени; меланомы; рака молочной железы; колоректальной карциномы или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) или мелкоклеточный рак легкого (МРЛ); рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника или рака фаллопиевой трубы; серозной папиллярной цистаденокарциномы или серозной папиллярной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и костей; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокортикальной карциномы; рака поджелудочной железы; карциномы протока поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/рака желудка (GIST); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (SCCHN); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа; макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника, рака фаллопиевой трубы, серозной папиллярной цистаденокарциномы, серозной папиллярной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протока поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа, макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичника, эпителиального рака яичника, карциномы яичника, рака фаллопиевой трубы, серозной папиллярной цистаденокарциномы, серозной папиллярной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и костей, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокортикальной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протока поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, злокачественных опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), ассоциированных с нейрофиброматозом I типа, макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичника или карциному яичника. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой эпите-

лиальный рак яичника. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой серозную папиллярную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой серозную папиллярную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и костей. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой аденокарциномную карциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протока поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (MPNST). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой MPNST, ассоциированные с нейрофиброматозом 1 типа. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой медуллобластому.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой вирус-ассоциированный рак, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные по вирусу папилломы человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз взрослых, который вызван вирусом Т-клеточного лейкоза человека I типа (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4⁺ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в клетки лейкоза (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, карциноме носоглотки, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и карциноме Меркеля.

(См. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; see also

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

Соединения и композиции в соответствии со способом согласно настоящему изобретению могут быть введены в любом количестве и с помощью любого пути введения, эффективных для лечения или уменьшения тяжести рака. Точное необходимое количество варьирует от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести заболевания или состояния, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение "единичная лекарственная форма" в настоящем документе относится к физически дискретной единице агента, подходящего для нуждающегося в лечении пациента. Однако следует понимать, что суммарные суточные дозы соединений и композиций согласно настоящему изобретению будут определены лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и степень тяжести этого расстройства; активность конкретного применяемого соединения, конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термины "пациент" или "субъект" в настоящем документе означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, внутривагинально, внутривагинально, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобное, в зависимости от степени тяжести заболевания или расстройства, которое лечат. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах, составляющих от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные растворители, широко используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солибилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбо-

нат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых переносимых сред и растворителей, которые могут применяться, присутствуют вода, раствор Рингера, представленный в Фармакопее США (U.S.P.), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением. Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с малой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения, таким образом, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченное всасывание вводимой парентерально формы соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляной переносимой среде. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количества соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, размягчаются в прямой кишке или полости влагалища с высвобождением активного соединения.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или веществами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, е) ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, г) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

Твердые композиции схожего типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции

схожего типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более вспомогательными веществами, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это принято в практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Состав для внутриглазного введения, ушные капли и глазные капли также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также могут применяться для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Совместное введение с одним или более другими терапевтическими агентами В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как "подходящие для заболевания или состояния, которое лечат".

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения раскрытого заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли при одновременном или последовательном введении эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты действуют синергически в комбинации.

Соединение согласно настоящему изобретению также может применяться в сочетании с известными терапевтическими способами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, которые демонстрируют плохую чувствительность к радиотерапии.

Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с чередованием или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению можно, помимо или в дополнение, вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия также возможна, как и адьювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными способами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

Один или более других терапевтических агентов могут быть введены отдельно от соединения или композиции согласно настоящему изобретению, в виде части схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, один или более других терапевтических агентов могут представлять собой часть единой лекарственной формы, будучи смешанными с соединением согласно настоящему изобретению в

единую композицию. При введении в виде схемы с многократным дозированием один или более других терапевтических агентов и соединение или композиция согласно настоящему изобретению могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, например в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов и соединение или композицию согласно настоящему изобретению вводят в виде схемы с многократным дозированием в течение более 24 ч друг относительно друга.

В настоящем документе термины "комбинация", "комбинированный" и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с одним или более другими терапевтическими агентами одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой единичной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, один или более других терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

Количество соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с веществами носителя для получения единой лекарственной формы, варьирует в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного пути введения. Предпочтительно композиция согласно настоящему изобретению должна быть приготовлена таким образом, чтобы обеспечить введение дозы соединения согласно настоящему изобретению, составляющей 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

В тех композициях, которые содержат один или более других терапевтических агентов, эти один или более другие терапевтические агенты и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Следовательно, количество одного или более других терапевтических агентов в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии, при которой используют только этот терапевтический агент. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 мкг/кг массы тела/сутки одного или более других терапевтических агентов.

Количество одного или более других терапевтических агентов, присутствующих в композициях согласно настоящему изобретению, может не превышать количество, которое обычно вводят в композицию, содержащую этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество одного или более других терапевтических агентов в композициях, раскрытых в настоящем документе, составляет от примерно 50% до 100% от количества, которое обычно присутствует в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов вводят в дозе, составляющей примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95% от вводимого обычно количества для этого агента. В настоящем документе фраза "вводимое обычно" означает, что указанное количество терапевтического агента, одобренного Федеральным управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), является одобренным для введения согласно инструкции по применению в соответствии с требованиями FDA.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, нашли применение для преодоления рестеноза (повторного сужения стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвержены риску образования сгустков или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвращать или уменьшать путем предварительного покрытия устройства с помощью фармацевтически приемлемой композиции, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению, являются еще одним вариантом реализации настоящего изобретения.

Иллюстративные другие терапевтические агенты.

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP выбран из олапариба (LYNPARZA®, AstraZeneca); рукапариба (RUBRACA®, Clovis Oncology); нирапариба (ZEJULA®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах реализации ингибитор HDAC выбран из вориностата (ZOLINZA®, Merck); ромидепсина (ISTODAX®, Celgene); панобиностата (FARYDAK®, Novartis); белиностата (BELEODAQ®, Spectmm Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax

Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамида (EPIDAZA®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба (IBRANCE®, Pfizer); рибоциклиба (KISQALI®, Novartis); абемациклиба (LY2835219, Eli Lilly) и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K выбран из иделалисиба (ZYDELIG®, Gilead), алпелисиба (BYL719, Novartis), таселисиба (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиба (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиба (BAY806946, Bayer); дувелисиба (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Швейцария) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой лекарственное средство на основе платины, также называемое платинами. Платины вызывают перекрестное сшивание ДНК таким образом, что они ингибируют репарацию ДНК и/или синтез ДНК, в основном в быстро размножающихся клетках, таких как раковые клетки. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство на основе платины выбрано из цисплатина (PLATINOL®, Bristol-Myers Squibb); карбоплатина (PARAPLATIN®, Bristol-Myers Squibb; также Teva; Pfizer); оксалиплатина (ELOXITIN® Sanofi-Aventis); неаплатина (AQUPLA®, Shionogi), пикоплатина (Poniard Pharmaceuticals) и сарплатина (JM-216, Agennix).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой соединение таксана, которое вызывает разрушение микротрубочек, необходимых для деления клеток. В некоторых вариантах реализации соединение таксана выбрано из паклитаксела (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксела (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis; DOCEFREZ®, Sun Pharmaceutical), связанного с альбумином паклитаксела (ABRAXANE®; Abraxis/Celgene), кабазитаксела (JEVTANA®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой нуклеозидный ингибитор или терапевтический агент, который препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

В некоторых вариантах реализации нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (алкилирующего гуанин агента, YONDELIS®, Janssen Oncology), мехлорэтамина (алкилирующего агента, VALCHLOR®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристина (ONCOVIN®, Eli Lilly; VINCASAR®, Teva Pharmaceuticals; MARQIBO®, Talon Therapeutics); темозоломида (пролекарства алкилирующего агента 5-(3-метилтриазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамида (MTIC), TEMODAR®, Merck); инъекционного цитарабина (ara-C, аналога антиметаболита цитидина, Pfizer); ломустина (алкилирующего агента, CEENU®, Bristol-Myers Squibb; GLEOSTINE®, NextSource Biotechnology); азацитидина (пиримидинового нуклеозидного аналога цитидина, VIDAZA®, Celgene); омацетаксина мепесукцината (сложного эфира цефалотаксина) (ингибитора белкового синтеза, SYNJRBO®, Teva Pharmaceuticals); аспарагиназы из *Erwinia chrysanthemi* (фермента для истощения аспарагина, ELSPAR®, Lundbeck; ERWINAZE®, EUSA Pharma); эрибулина мезилата (ингибитора микротрубочек, антимиотического средства, эффект которого основан на связывании с тубулином, HALAVEN®, Eisai); кабазитаксела (ингибитора микротрубочек, антимиотического средства, эффект которого основан на связывании с тубулином, JEVТANA®, Sanofi-Aventis); капецитабина (ингибитора тимидилатсинтазы, XELODA®, Genentech); бендамустина (бифункционального производного мехлорэтамина, которое, как полагают, образует межпочечные перекрестные сшивки молекул ДНК, TREANDA®, Cephalon/Teva); иксабепилона (полусинтетического аналога эпотилона В, ингибитора микротрубочек, антимиотического средства, эффект которого основан на связывании с тубулином, IXEMPRA®, Bristol-Myers Squibb); нералабина (пролекарства дезоксигуанозинового аналога, нуклеозидного ингибитора метаболизма, ARRANON®, Novartis); клофарабина (пролекарства ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентного ингибитора дезоксицитидина, CLOLAR®, Sanofi-Aventis); и трифлуридина и типирацила (нуклеозидного аналога на основе тимидина и ингибитора тимидинфосфорилазы, LONSURF®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Одобренные ингибиторы VEGF и ингибиторы киназ, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают: бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech/Roche), моноклональное антитело против VEGF; рамуцирумаб (CYRAMZA®, Eli Lilly), антитело против VEGFR-2, и зив-афлиберцепт, также известный как ловушка для VEGF (ZALTRAP®, Regeneron/Sanofi). Ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (STIVARGA®, Bayer); вандетаниб (CAPRELSA®, AstraZeneca); акситиниб (INLYTA®, Pfizer) и ленватиниб (LENVIMA®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (NEXAVAR®, Bayer AG and Onyx); дабрафениб (TAFINLAR®, Novartis) и вемурафениб (ZELBORAF®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметиниб (COTELLIC®,

Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (MEKINIST®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (GLEEVEC®, Novartis); нилотиниб (TASIGNA®, Novartis); дазатиниб (SPRYCEL®, BristolMyersSquibb); бозутиниб (BOSULIF®, Pfizer) и понатиниб (INCLUSIG®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca); эрлотиниб (TARCEEVA®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (TYKERB®, Novartis); афатиниб (GILOTRIF®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, TAGRISSO®, AstraZeneca) и бригагиниб (ALUNBRIG®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозатиниб (COMETRIQ®, Exelexis); и ингибиторы множества тирозинкиназ, такие как сунитиниб (SUTENT®, Pfizer); пазопаниб (VOTRIENT®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (XALKORI®, Pfizer); церитиниб (ZYKADIA®, Novartis) и алектиниб (ALECENZA®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (EVIBRUVICA®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецепторной тирозинкиназы Flt3, такие как мидостаурин (RYDAPT®, Novartis). Другие ингибиторы киназ и антагонисты VEGF-R, которые находятся в разработке и могут применяться в настоящем изобретении, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (SUPECT®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Южная Корея); руксолитиниб (JAKAFI®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547632 (Pfizer); форефиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор mTOR, который ингибирует клеточную пролиферацию, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых вариантах реализации ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (AFINITOR®, Novartis); темсилолимус (TORISEL®, Pfizer) и сирололимус (RAPAMUNE®, Pfizer).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор протеасом. Одобренные ингибиторы протеасом, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают бортезомиб (VELCADE®, Takeda); карфилзомиб (KYPROLIS®, Amgen) и иксазомиб (NINLARO®, Takeda).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антагонист фактора роста, такой как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF) или его рецептора (EGFR). Одобренные антагонисты PDGF, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают оларатумаб (LARTRUVO®, Eli Lilly). Одобренные антагонисты EGFR, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (ERBITUX®, Eli Lilly); нецитумумаб (PORTRAZZA®, Eli Lilly), панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen) и осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, TAGRISSO®, AstraZeneca).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор ароматазы выбран из экземестана (AROMASIN®, Pfizer); анастрозола (ARIMIDEX®, AstraZeneca) и летроззола (FEMARA®, Novartis).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антагонист сигнального пути hedgehog. Одобренные ингибиторы сигнального пути hedgehog, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают сонидегиб (ODOMZO®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (ERIVEDGE®, Genentech), оба для лечения базальноклеточной карциномы.

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобренные ингибиторы фолиевой кислоты, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают пеметрексед (ALIMTA®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор СС-хемокинового рецептора 4 (CCR4).

Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут быть подходящими для применения согласно настоящему изобретению, включают могамулизумаб (POTELIGEO®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают АЕВ1102 (пегилированную рекомбинантную аргиназу, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу 1 клинических испытаний по лечению острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184) и солидных опухолей (NCT02561234); и СВ-1158 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют

собой ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, то есть белками, экспрессируемыми на клеточной поверхности опухолевых клеток.

Одобренные антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами и могут применяться в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело против CD20, ARZERRA®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело против CD20, GAZYVA®, Genentech), ибритумомаб (антитело против CD20, конъюгированное с итрием-90, ZEVALIN®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело против CD38, DARZALEX®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело против гликолипида GD2, UNITUXIN®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело против HER2, HERCEPTIN®, Genentech); адо-трастузумаб-эманзин (антитело против HER2, конъюгированное с эмтанзином, KADCYLA®, Genentech) и пертузумаб (антитело против HER2, PERJETA®, Genentech); и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело против CD30-лекарственное средство, ADCETRIS®, Seattle Genetics).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор топоизомеразы. Одобренные ингибиторы топоизомеразы, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают иринотекан (ONIVYDE®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (HYCAMTIN®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают пиксантрон (PDCUVRI®, CTI Biopharma). В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные ингибиторы антиапоптотических белков, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают венетоклак (VENCLEXTA®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (BLINCYTO®, Amgen). Другие терапевтические агенты, нацеленные на белки-регуляторы апоптоза, которые прошли клинические испытания и могут применяться в настоящем изобретении, включают навитоклак (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор рецепторов андрогенов. Одобренные ингибиторы рецепторов андрогенов, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают энзалутамид (XTANDI®, Astellas/Medivation); одобренные ингибиторы синтеза андрогенов включают абиратерон (ZYTIGA®, Centocor/Ortho); одобренный антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) включает дегареликс (FIRMAGON®, Ferring Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который влияет на синтез или активность эстрогенов. Одобренные SERM, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают ралоксифен (EVISTA®, Eli Lilly).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор резорбции костной ткани. Одобренным лекарственным средством, которое ингибирует резорбцию костной ткани, является деносумаб (XGEVA®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает его связывание с его рецептором RANK, обнаруженным на поверхности остеокластов, их предшественников и остеокластоподобных гигантских клеток, который опосредует патологию костной ткани при солидных опухолях с костными метастазами. Другие одобренные лекарственные средства, которые ингибируют резорбцию костной ткани, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (ZOMETA®, Novartis). В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор взаимодействия между двумя первичными белками-супрессорами p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы белков-супрессоров p53, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), пептид с закрепленной структурой, который равноэффективно связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. ALRN-6924 в настоящее время получает оценку в клинических испытаниях по лечению ОМЛ, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета или TGFP). Исследуемые ингибиторы белков TGF-бета, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело против TGF-бета, которое проходит испытания в клинике по лечению различных видов рака, включая рак молочной железы, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах реализации ингибитор белков TGF-бета представляет собой фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который проходит испытания при меланоме (NCT00923169); почечно-клеточной карциноме (NCT00356460) и немелкоклеточном раке легкого (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах

реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ловушку для TGF-бета, такую как описанная в источнике Connolly et al. (2012) *Int'l J. Biological Sciences* 8:964-978. Одним из терапевтических соединений, в настоящее время проходящих клинические испытания по лечению солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA - ранее MSB0011459X), которое представляет собой биспецифическое соединение-ловушку против PD-L1/TGFP (NCT02699515); и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью человеческого антитела IgG1 против PD-L1, слитого с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, которое функционирует как "ловушка" для TGFβ.

В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов выбраны из глембатумаб-ведотин-монометилауристатина Е (ММАЕ) (Celldex), антитела против гликопротеина NMB (gpNMB) (CR011), соединенного с цитотоксическим ММАЕ. gpNMB представляет собой белок, избыточно экспрессируемый множеством типов опухолей, ассоциированный со способностью раковых клеток к метастазированию. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые при лечении злокачественных заболеваний кроветворной системы; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, TEMODAL CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (TEMODAL®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZd₆244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer, и лейковорин.

В настоящем документе термин "ингибитор ароматазы" относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоклутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фазрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием AROMASIN™. Форместан представлен на рынке под торговым названием LENTARON™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием AFEMA™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием ARIMIDEX™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями FEMARA™ или FEMAr™. Аминоклутетимид представлен на рынке под торговым названием ORIMETEN™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, является подходящей, в частности, для применения для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы. В настоящем документе термин "антиэстроген" относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием NOLVADEX™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием EVISTA™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием FASLODEX™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является подходящей, в частности, для применения для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

В настоящем документе термин "антиандроген" относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (CASODEX™). В настоящем документе термин "агонист гонадорелина" включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием ZOLADEX™.

В настоящем документе термин "ингибитор топоизомеразы I" включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой CAMPTOSAR™. Топотекан представлен

на рынке под торговым названием HUSAMPIN™.

В настоящем документе термин "ингибитор топоизомеразы II" включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомный состав, такой как CAELYX™), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием ETOPOPHOS™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубин представлен на рынке под торговым названием ACRIBLASTIN™ или ADRIAMYCIN™. Эпирубин представлен на рынке под торговым названием FARMORUBICIN™. Идарубин представлен на рынке под торговым названием ZAVEDOS™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием NOVANTRON™.

Термин "агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек" относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием TAXOL™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым названием TAXOTERE™. Винбластин сульфат представлен на рынке под торговым названием VINBLASTIN R.P™. Винкристина сульфат представлен на рынке под торговым названием FARMISTIN™.

В настоящем документе термин "алкилирующий агент" включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием CYCLOSTIN™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием HOLOXAN™. Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются им, субериоланилидгидроксамовую кислоту (SAHA).

Термин "противоопухольевый антиметаболит" включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием XELODA™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием GEMZAR™.

В настоящем документе термин "соединение платины" включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой CARBOPLAT™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой ELOXATIN™. В настоящем документе термин "соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения", включает, но не ограничивается ими, ингибиторы тирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); в) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; г) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ Ttk, или ингибиторы эфрина B4; е) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ Axl; ф) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Ret; г) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; и) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или даса-

тиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2 BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Iis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниба мезилат (GLEEVEC™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, (адамантиловый сложный эфир 4-[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназ семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR1/ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомоли гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в частности соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или родственными EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (HERCEPTIN™), цетуксимаб (ERBITUX™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло [2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или более представителей семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включающие, но не ограничивающиеся ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K), включающие, но не ограничивающиеся ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты пути белка hedgehog (Hh) или пути рецептора smoothed (SMO), включающие, но не ограничивающиеся ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

В настоящем документе термин "ингибитор PI3K" включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включающих, но не ограничивающихся ими, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, подходящих для применения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

В настоящем документе термин "ингибитор Bcl-2" включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка 2 В-клеточной лимфомы (Bcl-2), включающие, но не ограничивающиеся ими, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 от Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Генасенс (Genasense) (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO 2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US73 90799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Университет Мичигана) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой низкомолекулярное лекарственное средство. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик. В настоящем документе термин "ингибитор BTK" включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включающие, но не ограничивающиеся ими, AVL-292 и ибрутиниб.

В настоящем документе термин "ингибитор SYK" включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включающие, но не ограничивающиеся ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

Другие примеры ингибирующих BTK соединений и состояний, которые можно лечить с помощью таких соединений в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO 2008039218 и WO 2011090760, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Другие примеры ингибирующих SYK соединений и состояний, которые можно лечить с помощью

таких соединений в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO 2003063794, WO 2005007623 и WO 2006078846, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Другие примеры ингибирующих PI3K соединений и состояний, которые можно лечить с помощью таких соединений в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO 2004019973, WO 2004089925, WO 2007016176, US 8138347, WO 2002088112, WO 2007084786, WO 2007129161, WO 2006122806, WO 2005113554 и WO 2007044729, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Другие примеры ингибирующих JAK соединений и состояний, которые можно лечить с помощью таких соединений в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 и WO 2007070514, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (THALOMID™) и TNP-470. Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как омега-3 жирная кислота или ее производное.

Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α - или δ -токоферол или α - γ -или δ -токотриенол.

В настоящем документе термин "ингибитор циклооксигеназы" включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкиламещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как цефекоксиб (CELEBREX™), рофекоксиб (VIOXX™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб. В настоящем документе термин "бисфосфонаты" включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием DIDRONEL™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием BONEFOS™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием AREDIA™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием FOSAMAX™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием BONDRANAT™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием ACTONEL™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием ZOMETA™. Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (RAPAMUNE®), эверолимус (CERTICAN™), CCI-779 и ABT578. В настоящем документе термин "ингибитор гепараназы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию гепарансульфата. Указанный термин включает, но не ограничивается им, PI-88. В настоящем документе термин "модификатор биологического ответа" относится к лимфокину или интерферонам.

В настоящем документе термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (ZARNESTRA™). В настоящем документе термин "ингибитор теломеразы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин. В настоящем документе термин "ингибитор метионинаминопептидазы" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

В настоящем документе термин "ингибитор протеасом" относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (VELCADE™) и MLN 341. В настоящем документе термин "ингибитор матриксной металлопротеиназы" (или "ингибитор MMP") включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например, гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимаSTAT и его обладающие биодоступностью при пероральном введении аналоги маримаSTAT (BB-2516), приномаSTAT (AG3340), метаSTAT (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

В настоящем документе термин "соединения, используемые для лечения злокачественных заболеваний кроветворной системы" включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1- β -D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

В настоящем документе термин "ингибиторы HSP90" включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации зависимых от HSP90 белков, нацеленные на них, уменьшающие их количество или ингибирующие их посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

В настоящем документе термин "антипролиферативные антитела" включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (HERCEPTIN™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (AVASTIN™), ритуксимаб (RITUXAN®), антитело PRO64553 (против CD40) и антитело 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифичные антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в сочетании со стандартными методами лечения лейкоза, в частности, в сочетании с методами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатин и PKC412.

Другие противолейкозные соединения включают, например, Ага-С, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-МР), и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и суберилоанилидгидроксамовая кислота (SANA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SANA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в патенте США № 6552065, включающие, но не ограничиваемые ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, лактатную соль. В настоящем документе "антагонисты рецептора соматостатина" относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, такие как октреотид и SOM230. "Подходы, нацеленные на поражение опухолевых клеток" относятся к таким подходам как использование ионизирующего излучения. Термин "ионизирующее излучение", упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, но не ограничивается ей, лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "вещества, связывающие EDG", в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничиваемым ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ага-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ага-С против ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона. Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против VEGF как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазина сукцинат; ANGIOSTATIN™; ENDOSTATIN™; амиды антрапиловой кислоты; ZD4190; ZD₆474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMab и

RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1 против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (AVASTIN™).

"Фотодинамическая терапия" в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями как VISUDYNE™ и порфирин натрия.

"Ангиостатические стероиды" в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11 α -эпигидрокортизол, кортексолон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к таким соединениям как флуоцинолон и дексаметазон.

Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; бессмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; шРНК или мРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

Структура активных соединений, указанных под кодовыми номерами, непатентованными названиями или товарными знаками, может быть найдена в актуальном издании стандартного руководства "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Иллюстративные иммуноонкологические агенты В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой иммуноонкологический агент. В настоящем документе термин "иммуноонкологический агент" относится к агенту, который является эффективным для усиления, стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента с соединением согласно настоящему изобретению обеспечивает синергический эффект при лечении рака. Иммуноонкологический агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело или биологическое или низкомолекулярное соединение. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (в том числе коингибирующего) сигнала у Т-клеток, оба из которых приводят к усилению антигенспецифичных Т-клеточных ответов. Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, которые связываются с распознающими их представителями семейства рецепторов TNF, которые включают

CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток и применяется для стимуляции иммунного ответа. В некоторых вариантах реализации комбинация соединения согласно настоящему изобретению и иммуноонкологического агента может стимулировать Т-клеточные иммунные реакции. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, подавляющих иммунный ответ белков иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонист активирующих рецепторов на NK-клетках. В не-

которых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист KIR, такой как лирилумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или истощает макрофаги или моноциты, включающий, но не ограничивающийся ими, антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249; WO 13169264; WO 14/036357). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов-агонистов, которые связывают положительные костимулирующие рецепторы, блокирующих агентов, которые ослабляют передачу сигнала посредством ингибирующих рецепторов, антагонистов и одного или более агентов, которые на системном уровне увеличивают частоту встречаемости противоопухолевых Т-клеток, агентов, которые обеспечивают преодоление отдельных иммуносупрессивных путей внутри микроокружения опухоли (например, блокируют вовлечение ингибирующих рецепторов (например, блокируют взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (например, при применении моноклонального антитела против CD25 (например, даклизумаба) или при истощении *ex vivo* с помощью связанных с гранулами антител против CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или восстанавливают активность/предотвращают истощение Т-клеток), и агентов, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в очагах опухоли. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающий участок, которые специфично связываются с рецептором 1 запрограммированной гибели клетки (PD-1) и ингибируют активность PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 представляет собой антитело-антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист PD-1 представляет собой OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-участком IgG1, называемый AMP-224. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-L1 представляет собой антитело-антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (W O2007/005874) hMSB0010718C (WO 2013/79174). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антагонист LAG-3 представляет собой антитело-антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016 (WO 10/19570, WO 14/08218) или IMP-731 или IMP-321 (WO 08/132601, WO 009/44273).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах реализации агонист CD137 (4-1BB) представляет собой антитело-агонист CD137. В некоторых вариантах реализации антитело против CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах реализации агонист GITR представляет собой антитело-агонист GITR. В некоторых вариантах реализации антитело против GITR представляет собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 006/105021, WO 009/009116) или MK-4166 (WO 11/028683).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах реализации антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte), индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation), капманитиба (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермента, который разрушает кинуренин (Kynase, Ikena Oncology, ранее известная как Куп Therapeutics); и NLG-919 (WO 09/73620, WO 009/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации антитело против OX40 представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой антитело-антагонист OX40. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO 06/029879).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40.

В некоторых вариантах реализации агонист CD40 представляет собой антитело-агонист CD40. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антагонист CD40 представляет собой антитело-антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антитело против CD40 представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой антитело-агонист CD27. В некоторых вариантах реализации антитело против CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело MGA271 (против V7H3) (WO 11/109400).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксумаб, дурвалумаб, эпакадостат, эспратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицелизумаб, самализумаб или тремелизумаб.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, антитела, блокирующие ось PD-1 и PD-L1, подавляющую иммунный ответ, могут стимулировать высвобождение активированных опухолерезистивных Т-клеток, и в клинических испытаниях было показано, что указанные антитела вызывали устойчивый противоопухолевый ответ во все большем количестве гистологических препаратов опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые обычно не рассматривали как восприимчивые к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8. Антитело ниволумаб против PD-1 (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb, также известное как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558) продемонстрировало эффективность в отношении улучшения общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной карциномой (ПКК), у которых происходило прогрессирование заболевания в период проведения предварительной антиангиогенной терапии или после него.

В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующее лекарственное средство специфично индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные иммуномодулирующие лекарственные средства, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают помалидомид (POMALYST®, Celgene); леналидомид (REVLIMID®, Celgene); ингенола мебутат (PICATO®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина выбрана из вакцины Sipuleucel-T (PROVENGE®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая была одобрена для лечения бессимптомного или сопровождающегося минимальными симптомами метастатического устойчивого к кастрации (гормонорезистентного) рака предстательной железы; и вакцины Talimogene laherparepvec (IMLYGIC®, BioVex/Amgen, ранее известная как T-VEC), генетически модифицированной онколитической вирусной терапии, одобренной для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых очагов при меланоме. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как Pexastimogene devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), дефектного по тимидинкиназе (ТК) вируса осповакцины, сконструированного для экспрессии GM-CSF, для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (NCT02562755) и меланомы (NCT00429312); Pelareorep (REOLYSIN®, Oncolytics Biotech), варианта респираторного кишечного орфанного вируса (реовируса), который не реплицируется в не активированных RAS клетках, при многих видах рака, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (HMPJ) (NCT 00861627); Enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, ранее известная как ColoAd1), аденовируса, сконструированного для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного в отношении белка CD3 Т-клеточного рецептора, при раке яичника (NCT02028117); метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовируса, сконструированного для экспрессии GM-CSF, при меланоме (NCT03003676); и поражении брюшной полости, колоректальном раке или раке яичника (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-lh68/GLV-lhl53, Genelux GmbH), вирусов осповакцины, сконструированных для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуро니다зы или бета-гал/натрий-йодидного симпортера человека (hNIS), соответственно, которые были исследованы при канцероматозе брюшины (NCT01443260); раке фаллопиевой трубы, раке яичника (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовируса, сконструированного для экспрессии GM-CSF, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), дефектного по ТК и фактору роста осповакцины вируса осповакцины, сконструированного для экспрессии цитозиндезаминазы, которая способна превращать пролекарство 5-

фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/панее Oncos), пептидных иммунотерапевтических агентов, нацеленных на трудно поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированного аденовируса, обозначенного: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вируса везикулярного стоматита (VSV), сконструированного для экспрессии гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для повышения антигенспецифичного CD8⁺ Т-клеточного ответа.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии химерного рецептора антигенов, или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такого химерного рецептора антигенов, обозначаются как CAR-Т-клетки.

CAR были сконструированы таким образом, что они состоят из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных варибельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфичных в отношении антигенов клеточной поверхности, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный концевой участок Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета из TCR, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигеном такие CAR вовлекаются в эндогенные сигнальные пути в эффекторной клетке и генерируют активирующие сигналы, схожие с сигналами, инициируемыми комплексом TCR.

Например, в некоторых вариантах реализации CAR-Т-клетка является одной из тех, которые описаны в патенте США № 8906682 (June et al.; полностью включен в настоящий документ посредством ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, сконструированные таким образом, что они содержат внеклеточный домен, содержащий антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом цепи дзета Т-клеточного антигенного рецепторного комплекса (такого как CD3 дзета). В случае экспрессии в Т-клетках CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется на злокачественных В-клетках. В настоящее время проводятся более 200 клинических испытаний с применением CAR-Т для широкого ряда показаний.

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]. В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой активатор орфанного рецептора, ассоциированного с рецепторами ретиноевой кислоты γ (ROR γ t). ROR γ t представляет собой фактор транскрипции с ключевыми ролями в дифференцировке и поддержании типа 17 эффекторных субпопуляций CD4⁺ (Th17) и CD8⁺ (Tc17) Т-клеток, а также дифференцировке экспрессирующих IL-17 субпопуляций естественных иммунных клеток, таких как НК-клетки. В некоторых вариантах реализации активатор ROR γ t представляет собой LYC-55716 (Lucera), который в настоящее время получает оценку в клинических испытаниях по лечению солидных опухолей (NCT02929862).

В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой агонист или активатор toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который проходит испытания при В-клеточной лимфоме, фолликулярной лимфоме и других лимфомах (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который проходит испытания при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02124850) и раке яичника (NCT02431559). Другие иммуноонкологические агенты, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против CD137; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело против CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело против NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), антитело против MMP9; МК-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело против GITR. В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент выбран из элотузумаба, мифамуртида, агониста или активатора toll-подобного рецептора и активатора ROR γ t.

В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующее лекарственное средство представляет собой рекомбинантный интерлейкин 15 человека (rhIL-15). rhIL-15 проходил испытания в клинике в качестве терапии для лечения меланомы и почечно-клеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), гибридный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимой связывающей белок IL-15 альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который проходил фазу 1 клинических испытаний по лечению меланомы, почечно-клеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых ва-

риантах реализации рекомбинантный интерлейкин 12 человека (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, описанных в источнике Jerry L. Adams et al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," *Cancer Therapy* 2015, Vol. 14, pages 603-622, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в табл. 1 в источнике Jerry L. Adams et al. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой низкомолекулярное соединение, нацеленное на иммуноонкологическую мишень, выбранное из приведенных в табл. 2 в источнике Jerry L. Adams et al. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой низкомолекулярный агент, выбранный из приведенных в табл. 2 в источнике Jerry L. Adams et al.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из низкомолекулярных иммуноонкологических агентов, описанных в источнике Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2018, Vol. 28, pages 319-329, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на сигнальные пути, как описано в источнике Peter L. Toogood.

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, описанных в источнике Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", *PLoS ONE* 12(8): e0183390, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®). В некоторых вариантах реализации конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®) представляет собой конструированное антитело, биспецифичное в отношении CD19/CD3. В некоторых вариантах реализации конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®) представляет собой конструированное антитело, биспецифичное в отношении EGFR/CD3. В некоторых вариантах реализации конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах реализации конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины, индуцирующие повышение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках с неканоническим антигенным фенотипом. В некоторых вариантах реализации конструированное антитело-биспецифический рекрутер Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки, что вызывает лизис клеток с неканоническим антигенным фенотипом. В некоторых вариантах реализации клетки с неканоническим антигенным фенотипом присутствуют в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации подвергаемые лизису клетки с неканоническим антигенным фенотипом находятся в пространственной близости от активированных с помощью BITE® Т-клеток. В некоторых вариантах реализации клетки с неканоническим антигенным фенотипом включают отрицательные по опухолеассоциированному антигену (ТАА) раковые клетки. В некоторых вариантах реализации клетки с неканоническим антигенным фенотипом включают отрицательные по EGFR раковые клетки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрирующие опухоль Т-клетки, выращенные *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструированные биспецифичное антитело или химерные рецепторы антигенов (CAR), которые непосредственно связывают Т-клетки с опухолеассоциированными поверхностными антигенами (ТАА).

Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек

В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки, описанный в настоящем документе. Термин "ингибитор контрольной точки" в настоящем документе относится к агентам, подходящим для применения для предотвращения "ухода" раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов ослабления противоопухолевого иммунитета известен как "истощение Т-клеток", которое происходит вследствие хронического воздействия антигенов, что приводит к активации ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы служат иммунными контрольными точками для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), антиген, ослабляющий функции В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген 3 активации лимфоцитов (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные "привратники", которые разрешают внеклеточной информации диктовать, следует ли проходить далее прогрессии клеточного цикла и иным внутриклеточным процессам передачи сигнала. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD-1. Антитело против PD-1 связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клетки (PD-1) и пре-

дотвращает связывание этого рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом преодолевая способность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой биологическое лекарственное средство или низкомолекулярное соединение. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, гибридный белок или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранного из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой иммуностимулирующий агент, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации интерлейкин представляет собой IL-7 или IL-15. В некоторых вариантах реализации интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном аспекте указанная вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток (ДК).

Ингибиторы контрольных точек включают любой агент, который статистически значимо блокирует или подавляет ингибиторные пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать низкомолекулярные ингибиторы или могут включать антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек, или антитела, которые связывают и блокируют или ингибируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут являться мишенями для блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех NK-клетках, $\gamma\delta$ -клетках и CD8⁺ ($\alpha\beta$) Т-клетках памяти), CD160 (также называемый BY55), CGEN-15049, киназы CHK1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические лекарственные средства или низкомолекулярные соединения, которые связываются с одним или более из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049 и блокируют или ингибируют его активность. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, тремелиму-маб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело против OX40, моноклональное антитело против PD-L1 (анти-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело против PD1), CT-011 (антитело против PD1), моноклональное антитело против BY55, AMP224 (антитело против PDL1), BMS-936559 (антитело против PDL1), MPLDL3280A (антитело против PDL1), MSB0010718C (антитело против PDL1) и ипилимумаб (ингибитор контрольной точки, представляющий собой антитело против CTLA-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунной контрольной точки выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®), ипилимумаба (YERVOY®) и пембролизумаба (KEYTRUDA®). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки выбран из ниволумаба (антитела против PD-1, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаба (антитела против PD-1, KEYTRUDA®, Merck); ипилимумаба (антитела против CTLA-4, YERVOY®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаба (антитела против PD-L1, IMFINZI®, AstraZeneca) и атезолизумаба (антитела против PD-L1, TECENTRIQ®, Genentech).

В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки выбран из группы, состоящей из ламбролизумаба (MK-3475), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаба, лирилумаба, IPH2101, пембролизумаба (KEYTRUDA®) и тремелиму-маба. В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой REGN2810 (Regeneron), антитело против PD-1, прошедшее испытания у пациентов с базальноклеточной карциномой (NCT03132636); HMP1 (NCT03088540); кожной плоскоклеточной карциномой (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, в клинических испытаниях по лечению диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (BAVENCIO®, Pfizer/Merck KGaA, также известный как MSB0010718C), полностью человеческое антитело IgG1 против PD-L1, в клинических испытаниях по лечению немелкоклеточного рака легкого, карциномы Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичника, рака головы и шеи и рака желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, в клинических испытаниях по лечению немелкоклеточного рака легкого, меланомы, рака молочной железы с тройным

негативным фенотипом и прогрессирующих или метастатических солидных опухолей. Тримерлимуаб (CP-675,206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против CTLA-4, которое было исследовано в клинических испытаниях по ряду показаний, включающих: мезотелиому, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному протока поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак с метастазами в печени, рак печени, крупноклеточную В-клеточную лимфому, рак яичника, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевой трубы, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркому мягких тканей и меланому. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой антитело против CTLA4, которое проходит фазу 1 клинических испытаний по лечению прогрессирующих солидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор белка 3, содержащего домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляет собой антитело против TIM-3, которое проходит испытания при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой антитело против TIM-3, которое проходит испытания при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой антитело против TIM-3, которое проходит испытания при прогрессирующих злокачественных образованиях (NCT02608268).

В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор Т-клеточного иммунорецептора с доменами Ig и ITIM или TIGIT, иммунного рецептора на некоторых Т-клетках и NK-клетках. Ингибиторы TIGIT, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против TIGIT (NCT02913313), OMP-313M32 (Oncomed) и моноклональное антитело против TIGIT (NCT03119428).

В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольной точки представляет собой ингибитор гена 3 активации лимфоцитов (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают BMS-986016, REGN3767 и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело против LAG-3, проходит испытания при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron) также представляет собой антитело против LAG-3, и оно проходит испытания при злокачественных образованиях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой гибридный белок LAG-3-Ig, который проходит испытания при меланоме (NCT02676869); аденокарциноме (NCT02614833) и метастатическом раке молочной железы (NCT00349934). Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые проходят клинические испытания, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), антитело-агонист против OX40, при метастатическом раке почки (NCT03092856) и прогрессирующих раковых заболеваниях и новообразованиях (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), антитело-агонист против OX40, в фазе 1 клинических испытаний при раковых заболеваниях (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), антитело-агонист против OX40, при прогрессирующих солидных опухолях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, антитело-агонист против OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист против OX40, при прогрессирующих раковых заболеваниях (NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называемого 4-1BB). Агонисты CD137, которые проходят клинические испытания, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer) антитело-агонист против CD137, при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (NCT02951156) и при прогрессирующих раковых заболеваниях и новообразованиях (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист против CD137, при меланоме и раке кожи (NCT02652455) и глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981); и СТХ-471 (Compass Therapeutics), антитело-агонист против CD137 при метастатических или местнораспространенных злокачественных образованиях (NCT03881488).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые проходят клинические испытания, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics) антитело-агонист против CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичника, колоректальном раке, почечно-клеточном раке и глиобластоме (NCT02335918); лимфомах (NCT01460134); и глиоме и астроцитоме (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого глюкокортикоидами рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые проходят клинические испытания, включают TRX518 (Leap Therapeutics), антитело-агонист против GITR, при злокачественной меланоме и других злокачественных солидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), антитело-агонист против GITR, при солидных опу-

холях и лимфоме (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), антитело-агонист против GITR при прогрессирующих раковых заболеваниях (NCT02697591 и NCT03126110); МК-4166 (Merck), антитело-агонист против GITR, при солидных опухолях (NCT02132754); и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), гексамерную молекулу, представляющую собой лиганд-агонист GITR с Fc-доменом IgG1 человека, при прогрессирующих солидных опухолях (NCT02583165).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты индуцибельного костимулятора Т-клеток (ICOS, также известного как CD278). Агонисты ICOS, которые проходят клинические испытания, включают MEDI-570 (Medimmune), антитело-агонист против ICOS, при лимфомах (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), антитело-агонист против ICOS, в фазе 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), антитело-агонист против ICOS, в фазе 1 (NCT02904226).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобных рецепторов естественных киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые проходят клинические испытания, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело против KIR, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263), и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), антитело против KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), при лимфоме (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRP α). Ингибиторы CD47/SIRP α , которые проходят клинические испытания, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), обладающий антагонистическим действием вариант (SIRP α), который связывается с CD47 и предотвращает передачу CD47/SIRP α -опосредованного сигнала, в фазе 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRP α -Fc, Trilium Therapeutics), растворимый рекомбинантный гибридный белок, созданный путем соединения N-концевого CD47-связывающего домена SIRP α с Fc-доменом IgG1 человека, который действует за счет связывания CD47 человека и предотвращения доставки его сигнала "не поглощать" к макрофагам, проходит фазу 1 клинических испытаний (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело против CD47, при лейкозах (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) при колоректальных новообразованиях и солидных опухолях (NCT02953782), остром миелоидном лейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые проходят клинические испытания, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело против CD73, при солидных опухолях (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело против CD73, при солидных опухолях (NCT02754141).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известного как трансмембранный белок 173, или TMEM173). Агонисты STING, которые проходят клинические испытания, включают МК-1454 (Merck), обладающий агонистическим действием синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), обладающий агонистическим действием синтетический циклический динуклеотид, в фазе 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые проходят клинические испытания, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваниях (NCT02777710) и меланоме, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) и раке яичника (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело против CSF-1R, при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и солидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илоксил]-пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), доступный в форме для перорального введения ингибитор CSF1R, при прогрессирующих солидных опухолях (NCT02829723). Ингибиторы контрольных точек, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые проходят клинические испытания, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело против NKG2A, при новообразованиях головы и шеи (NCT02643550) и хроническом лимфоцитарном лейкозе (NCT02557516).

В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунной контрольной точки выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилиумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

Примеры

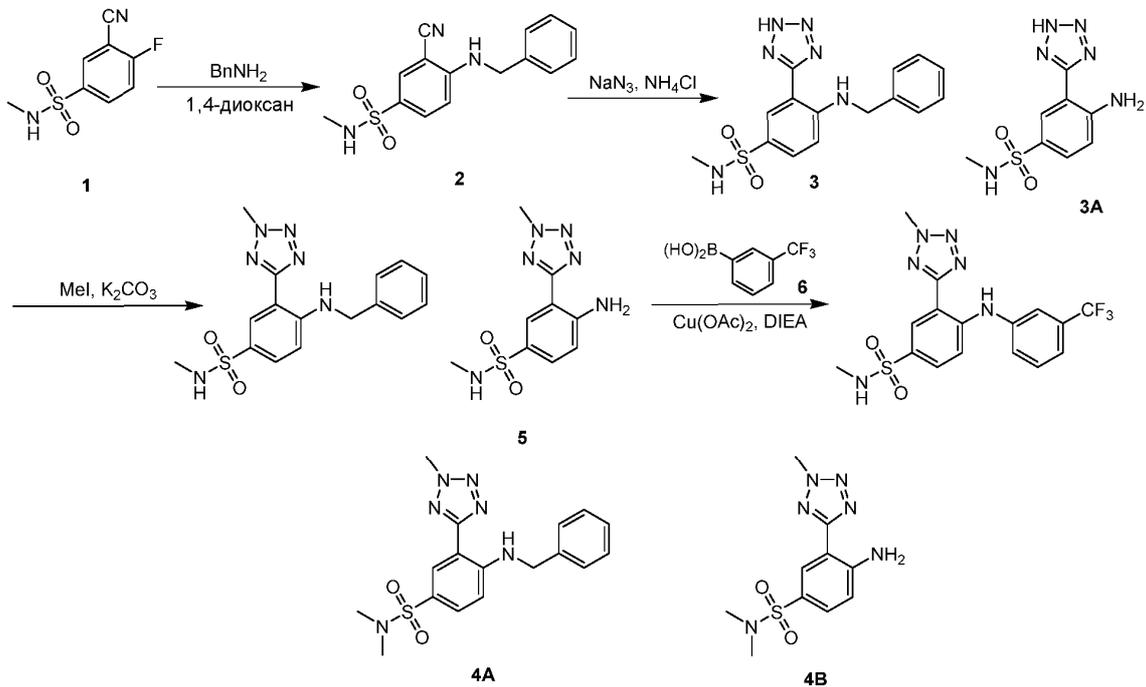
Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение. Если не указано иное, одна или более таутомерных форм соединений в соответствии с описанными ниже примерами могут быть получены *in situ*

и/или выделены. Следует считать, что все таутомерные формы соединений в соответствии с описанными ниже примерами являются раскрытыми. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все процедуры выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно от примерно 15 мм рт. ст. (примерно 2 кПа) до 100 мм рт. ст. (примерно 13 кПа) (=20-133 мбар). Структуры конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждали с помощью стандартных аналитических методов, например микроанализа, и с помощью спектроскопических характеристик, например МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники. Все исходные вещества, структурные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены методами органического синтеза, известными специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

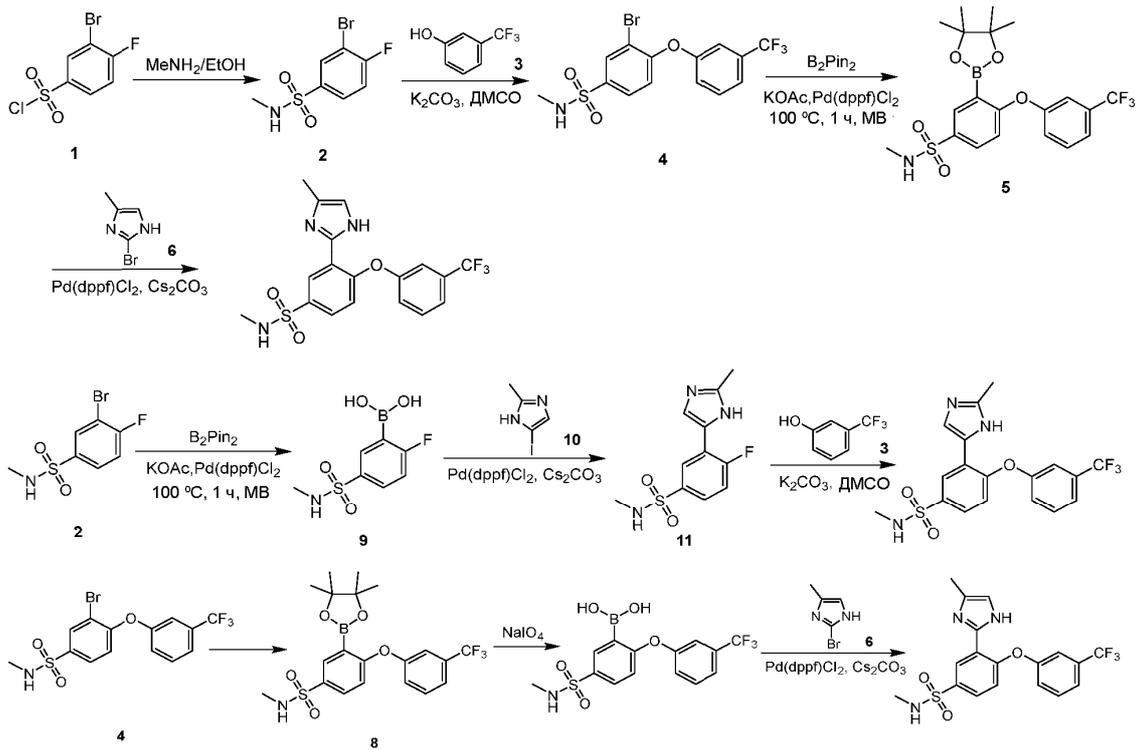
Пример 1. Синтез иллюстративных соединений.

Некоторые иллюстративные соединения получали в соответствии со следующими схемами.

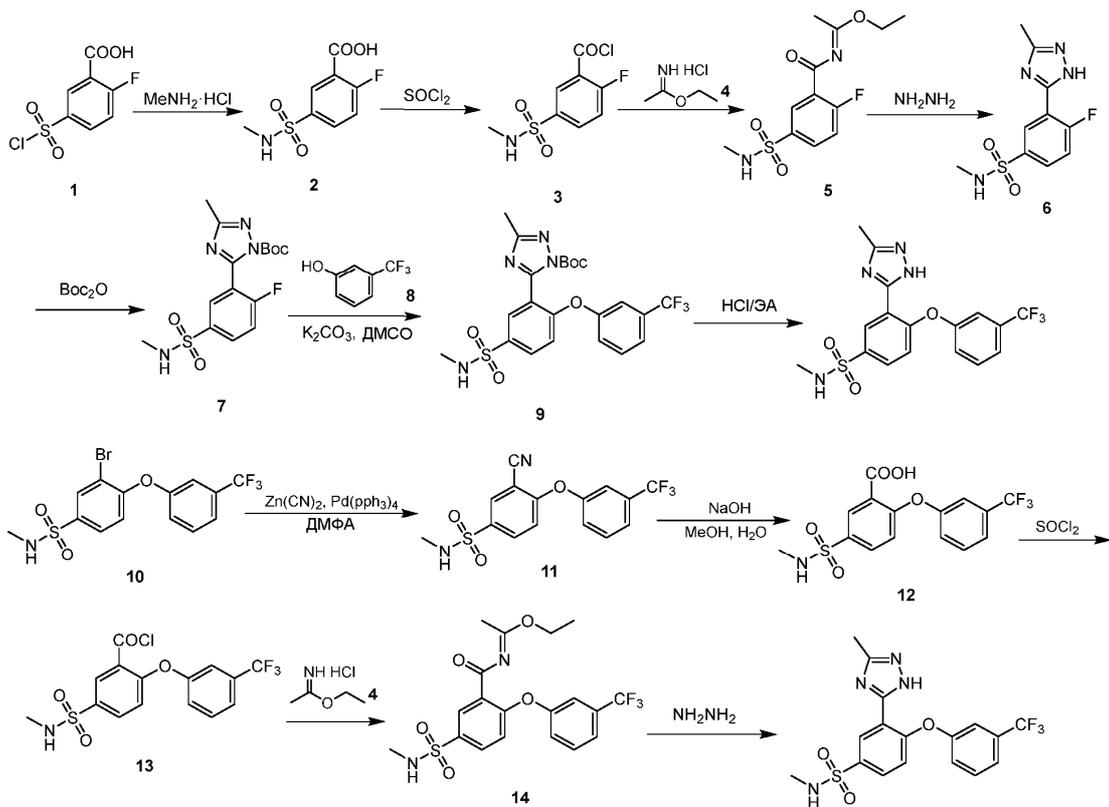
Синтез I-13, I-14 и I-15.



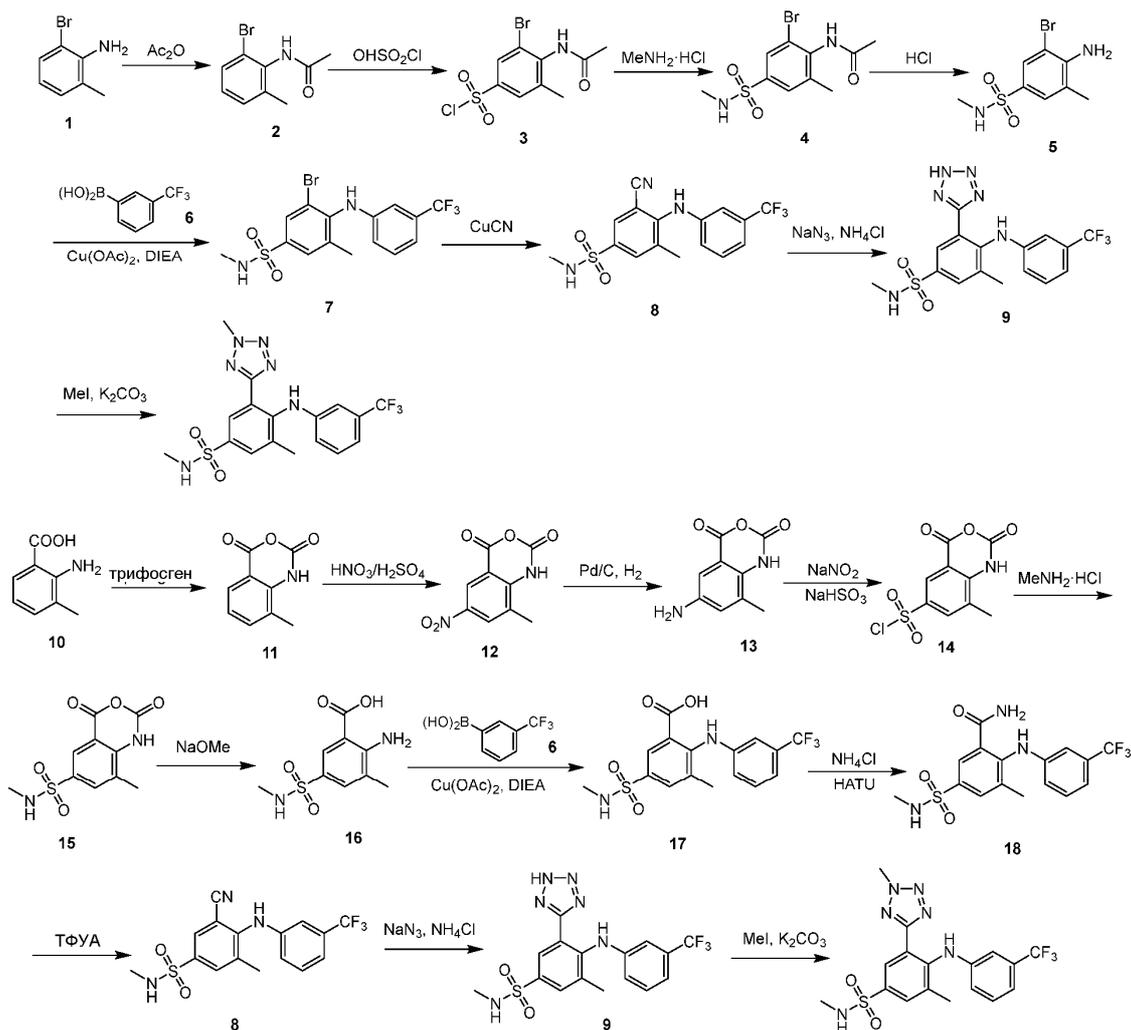
Синтез I-1, I-2 и I-12.



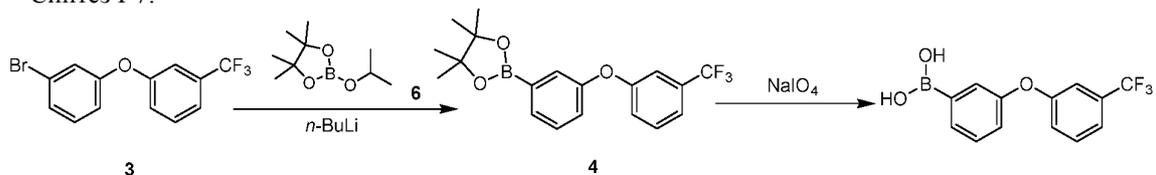
Синтез I-4.



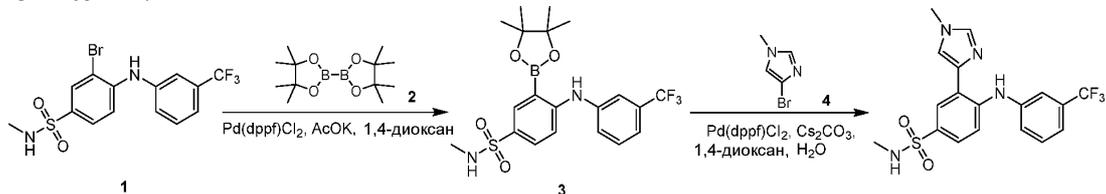
Синтез I-6.



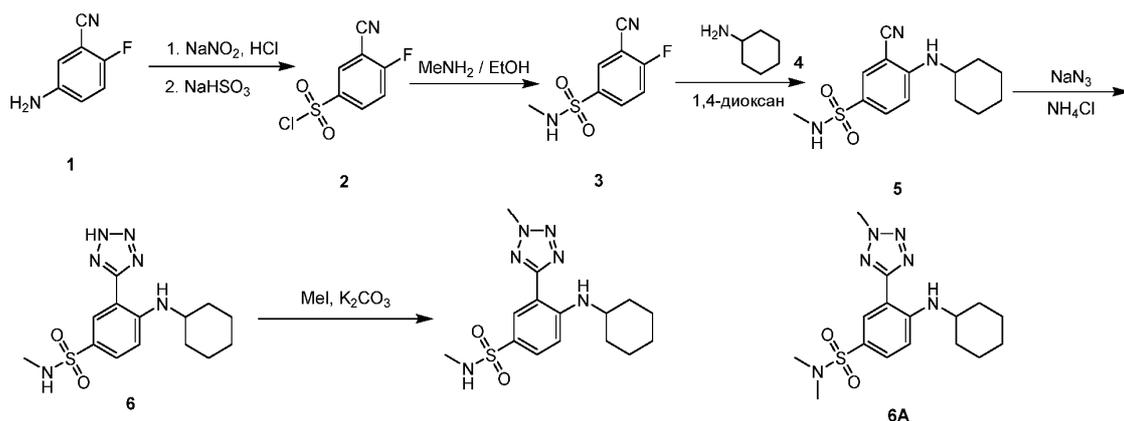
Синтез I-7.



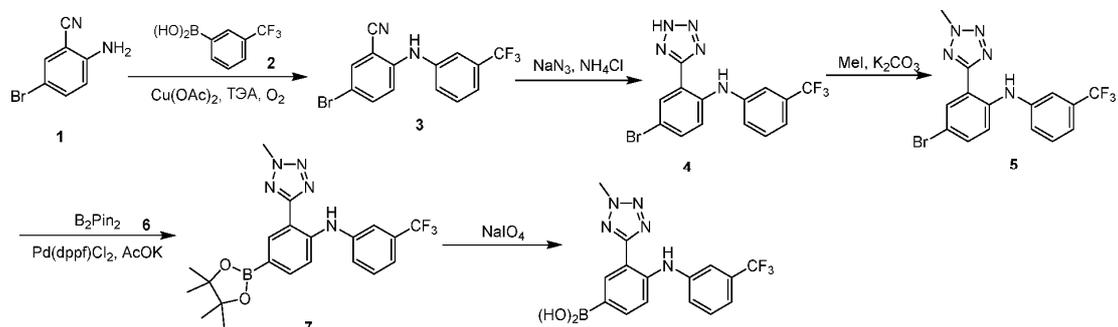
Синтез I-11.



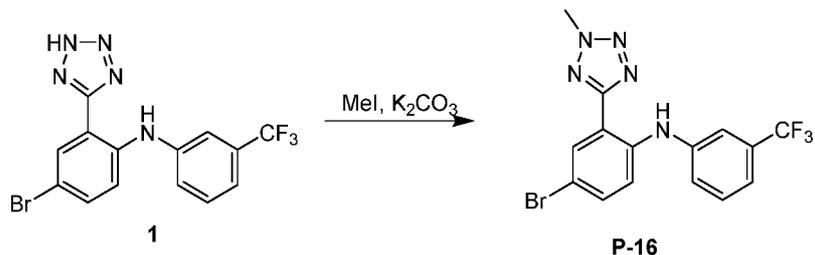
Синтез I-9 и I-10.



Синтез I-5 и I-8.



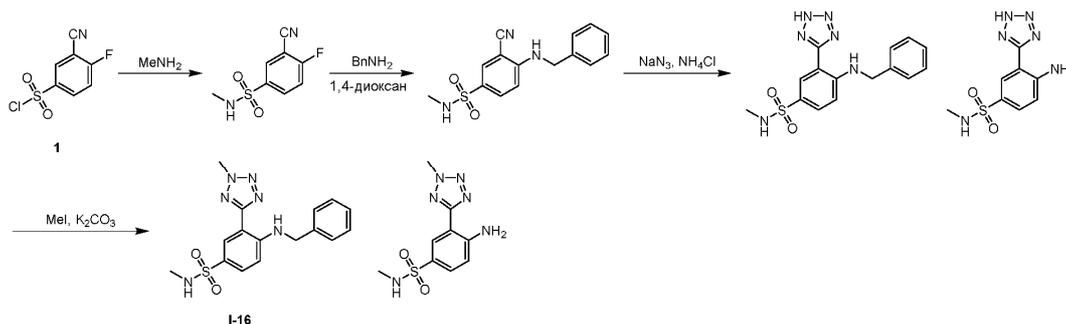
P-16



Стадия 1. 4-Бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин.

К раствору 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (450 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (291,41 мг, 2,11 ммоль, 2 экв.) и MeI (224,46 мг, 1,58 ммоль, 98,45 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc=3/1, $R_f=0,45$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли H_2O (20 мл) и который подвергали экстракции с помощью ЕтОAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ЕтОAc=3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc=3/1, $R_f=0,45$) с получением 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (230 мг, 573,79 мкмоль, выход 54,4%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,69 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,59 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,4 $[M+H]^+$.

I-16.



Стадия 1. 3-Циано-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид.

К раствору 3-циано-4-фторбензолсульфонилхлорида (1,2 г, 5,46 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeNH₂ (1,8 г, 19,13 ммоль, чистота 33%, 3,50 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=10/1, R_f=0,06) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили водным раствором HCl (10 мл, 1 М), разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-циано-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (1,1 г, 5,13 ммоль, выход 94,0%, чистота не определена) в виде коричневой смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,15 (td, J=2,2, 5,6 Гц, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,39 (dt, J=2,1, 8,5 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 2,71 (d, J=1,5 Гц, 3H).

Стадия 2. 4-(Бензиламино)-3-циано-N-метилбензолсульфонамид.

Смесь 3-циано-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (1,1 г, 5,13 ммоль, 1 экв.), BnNH₂ (850 мг, 7,93 ммоль, 864,70 мкл, 1,54 экв.) и K₂CO₃ (2,13 г, 15,40 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,50) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой промывали водным раствором лимонной кислоты (10 мл, 2 М) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 20/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,50) с получением 4-(бензиламино)-3-циано-N-метилбензолсульфонамида (1,1 г, 3,57 ммоль, выход 69,6%, чистота 97,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,28-7,18 (m, 2H), 6,77 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,50 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,35 (d, J=5,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 302,1 [M+H]⁺.

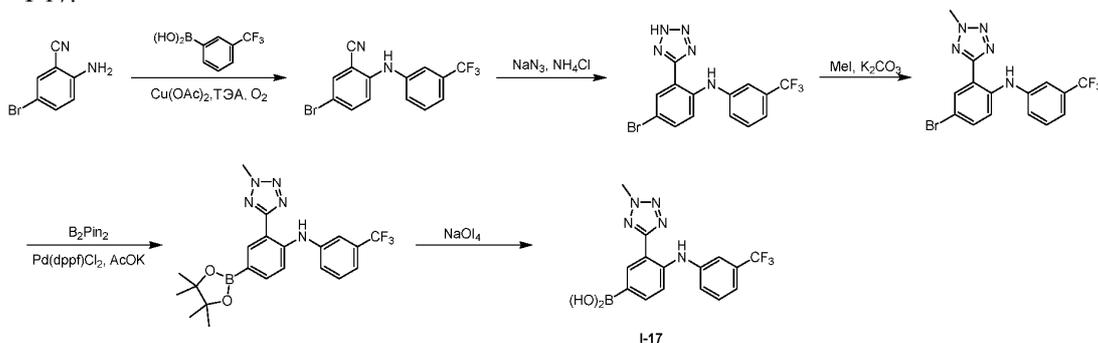
Стадия 3. 4-(Бензиламино)-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид и 4-амино-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид.

Смесь 4-(бензиламино)-3-циано-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 1,66 ммоль, 1 экв.), NaN₃ (375 мг, 5,77 ммоль, 3,48 экв.) и NH₄Cl (450 мг, 8,41 ммоль, 5,07 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс, R_f=0,03) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 10/1 до 0/1 и затем EtOAc/MeOH=20/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,03) с получением смеси 4-(бензиламино)-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (550 мг, 843,23 мкмоль, выход 50,8%, чистота 52,8%) и 4-амино-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (550 мг, 906,33 мкмоль, выход 54,6%, чистота 41,9%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,34 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,89 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 345,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,26 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 255,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. 4-(Бензиламино)-N-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензолсульфонамид и 4-амино-N-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензолсульфонамид К смеси 4-(бензиламино)-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (250 мг, 383,29 мкмоль, 1 экв.), 4-амино-N-метил-3-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (250 мг, 411,97 мкмоль, 1,07 экв.) и K₂CO₃ (160 мг, 1,16 ммоль, 3,02 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeI (38,76 мг, 273,08 мкмоль, 17 мкл, 7,12×10⁻¹ экв.) при -70°C. Смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,50, 0,34) свидетельствовала об образовании двух основных пятен. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) с получением пика 1 и пика 2. Фракцию, соответствующую

пику 2, подвергали лиофилизации с получением 4-(бензиламино)-N-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 138,17 мкмоль, выход 36,1%, чистота 99,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,40 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,09 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J=2,1$, 8,9 Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,24 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,49 (s, 3H), 2,37 (d, $J=4,9$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 358,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Фракцию, соответствующую пику 1, подвергали лиофилизации с получением 4-амино-N-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензолсульфонамида (35 мг, 130,45 мкмоль, выход 34,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,35 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=2,1$, 8,7 Гц, 1H), 7,20 (q, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,00 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,48 (s, 3H), 2,38 (d, $J=5,0$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 268,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-17.



Стадия 1. 5-Бром-2-[3-(трифторметил)анилино]бензонитрил.

К смеси 2-амино-5-бромбензонитрила (2 г, 10,15 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (2,89 г, 15,23 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,21 г, 12,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (2,62 г, 20,30 ммоль, 3,54 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере кислорода (30 фунтов/кв. дюйм (примерно 207 кПа)) при 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc =3:1, $R_f=0,6$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ EtOAc =4/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc =3/1, $R_f=0,6$) с получением 5-бром-2-[3-(трифторметил)анилино]бензонитрила (1,8 г, 4,75 ммоль, выход 46,8%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,95 (s, 1H), 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=2,4$, 9,0 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H).

Стадия 2. 4-Бром-2-(2Н-тетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин.

К смеси 5-бром-2-[3-(трифторметил)анилино]бензонитрила (500 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaN_3 (970 мг, 14,92 ммоль, 11,31 экв.) и NH_4Cl (705,64 мг, 13,19 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. ТСХ (ДХМ/ MeOH =5:1, $R_f=0,5$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. Остаток разбавляли H_2O (100 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (80 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ДХМ до ДХМ/ MeOH =20/1, ТСХ: ДХМ/ MeOH =5/1, $R_f=0,5$) с получением 4-бром-2-(2Н-тетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (650 мг, 1,27 ммоль, выход 96,2%, чистота 75,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,14 (s, 1H), 8,08 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,30 (d, $J=7,6$ Гц, 1H).

Стадия 3. 4-Бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин.

К раствору 4-бром-2-(2Н-тетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (200 мг, 390,47 мкмоль, 1 экв.) в ACN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (107,93 мг, 780,94 мкмоль, 2 экв.) и MeI (83,13 мг, 585,70 мкмоль, 36,46 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, к которому добавляли H_2O (20 мл) и который подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ EtOAc =3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc =3/1, $R_f=0,45$) с получением 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (150 мг, 339,04 мкмоль, выход 86,8%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,70 (s, 1H), 8,09 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=2,4$, 8,9 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 398,0, 400,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 2-(2-Метилтетразол-5-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин.

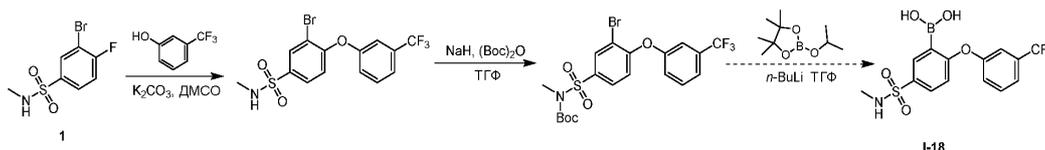
К раствору 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (150 мг, 339,04 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24,81 мг, 33,90 мкмоль, 0,1 экв.),

B₂Pim (129,14 мг, 508,56 мкмоль, 1,5 экв.) и AcOK (99,82 мг, 1,02 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc=5/1, R_f=0,55) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. В смесь добавляли H₂O (20 мл), и смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc=4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=5/1, R_f=0,55) с получением 2-(2-метилтетразол-5-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (150 мг, 303,20 мкмоль, выход 89,4%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 2H), 4,46 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

Стадия 5. [3-(2-Метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]фенил]бороновая кислота.

К раствору 2-(2-метилтетразол-5-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (60 мг, 121,28 мкмоль, 1 экв.) в ацетоне (3 мл) добавляли NaIO₄ (259,41 мг, 1,21 ммоль, 10 экв.) и NH₄OAc (1 М, 1,21 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,5) свидетельствовала о том, что исходное вещество было израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением [3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]фенил]бороновой кислоты (11,17 мг, 30,76 мкмоль, выход 25,4%, чистота 100,0%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,64-8,44 (m, 1H), 7,81-7,63 (m, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,46 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 364,0 [M+H]⁺.

I-18.



Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (1,5 г, 5,32 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли K₂CO₃ (2,20 г, 15,95 ммоль, 3 экв.) и 3-(трифторметил)фенол (1,72 г, 10,63 ммоль, 1,28 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,10) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь добавляли к воде (300 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,10) с получением 3-бром-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (1,6 г, 3,71 ммоль, выход 69,7%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=2,1, 8,5 Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,41 (q, J=5,2 Гц, 1H), 2,74 (d, J=5,3 Гц, 3H).

Стадия 2. трет-Бутил-N-[3-бром-4-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]сульфонил-N-метилкарбамат.

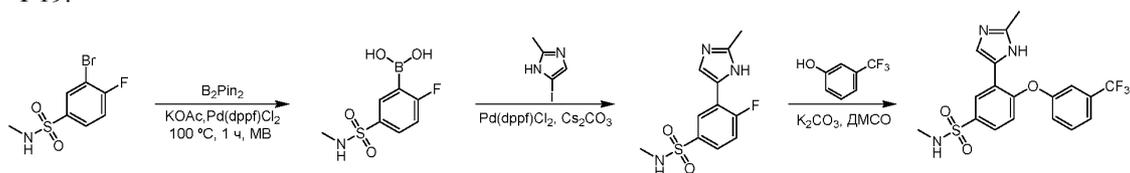
Перемешиваемый раствор 3-бром-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (200 мг, 463,18 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) охлаждали до 0°C, затем к нему добавляли NaN (22,23 мг, 555,82 мкмоль, 60% в минеральном масле, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. К указанной выше смеси добавляли (Boc)₂O (151,63 мг, 694,77 мкмоль, 1,5 экв.), затем перемешивали при 28°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,35) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь добавляли к воде (5 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,35) с получением трет-бутил-N-[3-бром-4-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]сульфонил-N-метилкарбамата (230 мг, 428,16 мкмоль, выход 92,4%, чистота 95,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,23 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 3. N-[4-(1-Адамантил)фенил]-2-(4H-1,2,4-триазол-3-илсульфанил)ацетамид.

Перемешиваемый раствор трет-бутил-N-[3-бром-4-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]сульфонил-N-метилкарбамата (100 мг, 186,16 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) охлаждали до -75°C, затем к нему добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 148,93 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N₂,

затем перемешивали при -75°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . К указанной выше смеси добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (103,91 мг, 558,47 мкмоль, 113,93 мкл, 3 экв.), затем перемешивали при -75°C в течение 1,5 ч в атмосфере N_2 . К указанной выше реакционной смеси добавляли воду (1 мл), затем перемешивали в течение 5 мин при 28°C . Смесь концентрировали с удалением ТГФ, затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; $\text{V}\%$: 37%-57%, 10 мин). Целевую фракцию подвергли лиофилизации с получением [5-(метилсульфамойл)-2-[3-(трифторметил)феноксифенил]бороновой кислоты (5,41 мг, 14,42 мкмоль, выход 7,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,91 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=2,3$, 8,7 Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,50 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,04 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,55 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 375,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-19.



I-19

Стадия 1. 4-Фтор-N-метил-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)бензолсульфонамид.

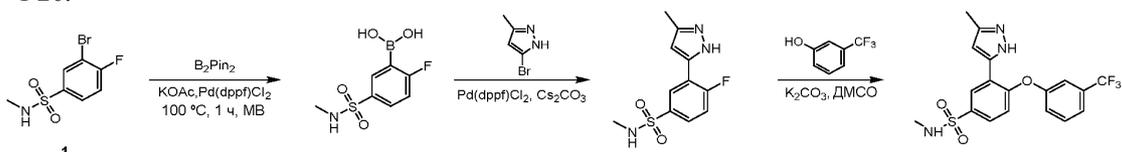
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (400 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли KOAc (278,20 мг, 2,83 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (103,71 мг, 141,74 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (467,90 мг, 1,84 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N_2 , затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C . К указанной выше реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (103,71 мг, 141,74 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (923,61 мг, 2,83 ммоль, 2 экв.), воду (1 мл) и 5-йод-2-метил-1H-имидазол (383,25 мг, 1,84 ммоль, 1,3 экв.), затем барботировали N_2 в течение 3 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОAc=от 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc=0/1, $R_f=0,50$) с получением 4-фтор-N-метил-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)бензолсульфонамида (130 мг, 434,47 мкмоль, выход 30,7%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,12 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,51 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 2,41 (d, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,35 (s, 3H).

Стадия 2: N-Метил-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)феноксифенил]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-N-метил-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)бензолсульфонамида (130 мг, 434,47 мкмоль, 1 экв.) и 3-(трифторметил)фенола (176,08 мг, 1,09 ммоль, 130,43 мкл, 2,5 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли K₂CO₃ (180,14 мг, 1,30 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с помощью ЕтОAc (20 мл×3).

Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)- ACN]; $\text{V}\%$: 20%-50%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)феноксифенил]бензолсульфонамида (26,01 мг, 63,22 мкмоль, выход 14,6%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,49 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, $J=2,4$, 8,5 Гц, 1H), 7,41 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,11 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, $J=5,2$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 411,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-20.



I-20

Стадия 1. 4-Фтор-N-метил-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамид.

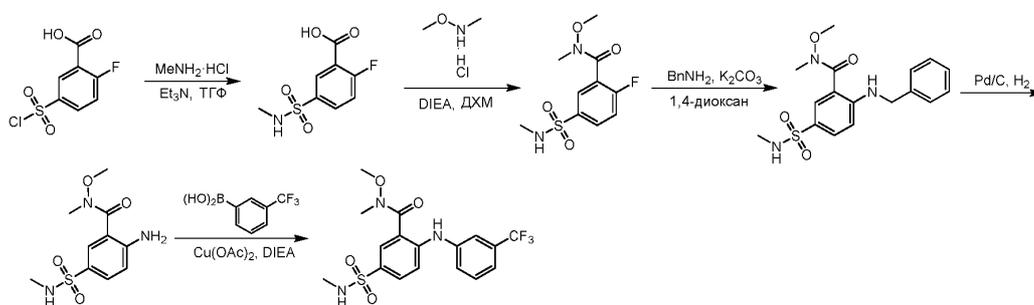
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (400 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли KOAc (278,20 мг, 2,83 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (103,71 мг, 141,74 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (467,90 мг, 1,84 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N_2 , затем перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. К указанной выше реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (103,71 мг, 141,74 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (923,61 мг, 2,83 ммоль, 2 экв.), воду (2 мл) и 5-бром-3-метил-1H-пиразол (296,65 мг, 1,84 ммоль, 1,3 экв.), затем барботировали N_2 в течение 3 мин, за-

тем перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=1/2, R_f=0,35) с получением 4-фтор-N-метил-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамида (321 мг, 611,50 мкмоль, выход 43,1%, чистота 51,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12,95 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 2,41 (d, J=5,0 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 270,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Метил-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-N-метил-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)бензолсульфонамида (321 мг, 611,50 мкмоль, 1 экв.) и 3-(трифторметил)фенола (247,82 мг, 1,53 ммоль, 183,57 мкл, 2,5 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли K₂CO₃ (253,55 мг, 1,83 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 24%-54%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (27,95 мг, 67,94 мкмоль, выход 11,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,64-7,56 (m, 4H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,31-2,28 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 411,9 [M-Г]⁺.

I-21.



I-21

Стадия 1. 2-Фтор-5-(метилсульфамойл)бензойная кислота.

К раствору 5-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (10 г, 41,91 ммоль, 1 экв.) в THF (100 мл) добавляли MeNH₂/EtOH (12 г, 127,51 ммоль, чистота 33%, 3,04 экв.) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором HCl (100 мл, 2 M) при -78°C. Смесь нагревали до 20°C и подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-5-(метилсульфамойл)бензойной кислоты (9,5 г, 39,02 ммоль, выход 93,1%, чистота 95,8%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,26 (dd, J=2,3, 6,7 Гц, 1H), 8,01 (ddd, J=2,4, 4,3, 8,6 Гц, 1H), 7,65 (q, J=4,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,8, 10,5 Гц, 1H), 2,42 (d, J=4,9 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 233,9 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-Фтор-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамойл)бензамид. Смесь 2-фтор-5-(метилсульфамойл)бензойной кислоты (5 г, 20,54 ммоль, 1 экв.), N-метоксиметанамина (2,40 г, 24,65 ммоль, 1,2 экв., HCl), NATU (9,37 г, 24,65 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (10,66 г, 82,50 ммоль, 14,37 мл, 4,02 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,35) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 20/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,35) с получением 2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамойл)бензамида (5 г, 17,92 ммоль, выход 87,2%, чистота 99,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,98-7,84 (m, 2H), 7,65-7,49 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (d, J=4,9 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 276,9 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(Бензиламино)-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамойл)бензамид.

Смесь 2-фтор-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамойл)бензамида (1 г, 3,58 ммоль, 1 экв.), фенилметанамина (575 мг, 5,37 ммоль, 584,94 мкл, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (1,5 г, 10,85 ммоль, 3,03 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 135°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 20/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,29) с получением 2-(бензиламино)-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамойл)бензамида (740 мг, 2,04 ммоль, выход 56,8%, чистота 100,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,99 (s, 1H), 7,66 (d,

$J=8,8$ Гц, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,62 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 3,37 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,65-2,60 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 364,0 $[M+H]^+$.

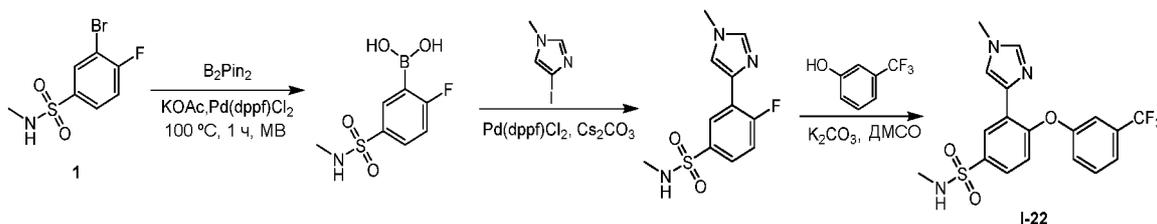
Стадия 4. 2-Амино-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)бензамид.

Смесь 2-(бензиламино)-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)бензамида (740 мг, 2,04 ммоль, 1 экв.) и Pd/C (100 мг, чистота 10%) в MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (45 фунтов/кв. дюйм (примерно 310 кПа)) при 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,10$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)бензамида (510 мг, 1,49 ммоль, выход 73,3%, чистота 80,0%) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,85 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J=2,2$, 8,8 Гц, 1H), 7,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,49 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 274,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5. N-Метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамид.

Смесь 2-амино-N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)бензамида (100 мг, 365,89 мкмоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (200 мг, 1,05 ммоль, 2,88 экв.), DIEA (200 мг, 1,55 ммоль, 269,54 мкл, 4,23 экв.) и $Cu(OAc)_2$ (165 мг, 908,42 мкмоль, 2,48 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали в атмосфере O_2 (15 фунтов/кв. дюйм (примерно 103 кПа)) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,40$). Целевую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (19,19 мг, 45,97 мкмоль, выход 12,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,89 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J=2,1$, 8,8 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 418,0 $[M+H]^+$.

I-22.

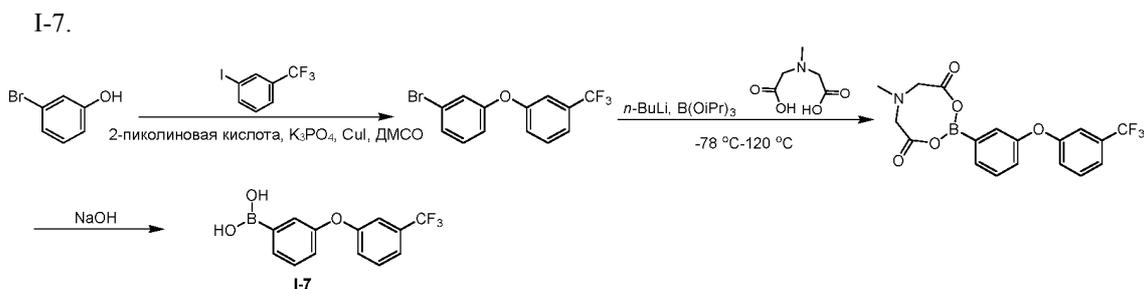


Стадия 1. 4-Фтор-N-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли ацетат калия (347,76 мг, 3,54 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (129,64 мг, 177,17 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (584,87 мг, 2,30 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение 3 ч. Добавляли 4-йод-1-метилимидазол (479,07 мг, 2,30 ммоль, 1,3 экв.) и Cs_2CO_3 (1,15 г, 3,54 ммоль, 2,0 экв.), H_2O (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 5 ч. После фильтрования фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 10/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=0/1, $R_f=0,4$) с получением 4-фтор-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (70 мг, 233,94 мкмоль, выход 13,2%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,62-8,60 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,65 (d, $J=4,0$, Hz, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 270,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(3-(трифторметил)фенокси)бензолсульфонамид.

К раствору 4-фтор-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (70 мг, 233,94 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли K_2CO_3 (97,00 мг, 701,83 мкмоль, 3,0 экв.), 3-(трифторметил)фенол (113,77 мг, 701,83 мкмоль, 84,28 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 140°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 \times 30 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (26,69 мг, 63,77 мкмоль, выход 27,3%, чистота 98,3%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,54-8,52 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,05 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,0 $[M+H]^+$.



Стадия 1. 1-Бром-3-(3-(трифторметил)фенокси)бензол.

К раствору 1-йод-3-(трифторметил)бензола (1,0 г, 3,68 ммоль, 529,10 мкл, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли 2-пиколиновую кислоту (45,26 мг, 367,64 мкмоль, 0,1 экв.), CuI (35,01 мг, 183,82 мкмоль, 0,05 экв.), K₃PO₄ (1,56 г, 7,35 ммоль, 2,0 экв.) и 3-бромфенол (667,84 мг, 3,86 ммоль, 644,02 мкл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=100/1, R_f=0,6) свидетельствовала о завершении реакции. Добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 1/0 до 100/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=100/1, R_f=0,6) с получением 1-бром-3-[3-(трифторметил)фенокси]бензола (600 мг, 1,70 ммоль, выход 46,3%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,52-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 479,1 [M+H]⁺.

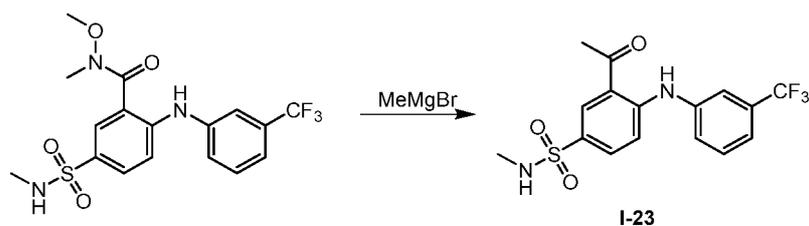
Стадия 2. 6-Метил-2-(3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-дион.

К раствору 1-бром-3-[3-(трифторметил)фенокси]бензола (111,11 мг, 315,36 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли триизопропилборат (71,17 мг, 378,43 мкмоль, 87,01 мкл, 1,2 экв.) и n-BuLi (2,5 M, 236,52 мкл, 1,5 экв.) в атмосфере N₂ при -78°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -78°C в течение 1 ч и затем перемешивали при 20°C в течение 10 ч с получением раствора А. Раствор 2-[карбоксиметил(метил)амино]уксусной кислоты (92,80 мг, 630,71 мкмоль, 2,0 экв.) в ДМСО (5 мл) отделили нагревали при перемешивании до внутренней температуры 115°C. Добавляли указанный выше раствор А. Смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Смесь гасили водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,1) с получением 6-метил-2-[3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил]-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (10 мг, 22,89 мкмоль, выход 7,3%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,27 (td, J=8,0, 12,8 Гц, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,91 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 3,72-3,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 411,1 [M+NH₄]⁺.

Стадия 3. (3-(3-(Трифторметил)фенокси)фенил)бороновая кислота.

К раствору 6-метил-2-[3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил]-1,3,6,2-диоксазаборокан-4,8-диона (10 мг, 22,89 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли NaOH (1 M, 45,79 мкл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. pH смеси доводили до 4 с помощью 2 н. HCl, и смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 53%-73%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением [3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил]бороновой кислоты (5,2 мг, 18,4 мкмоль, выход 80,3%, чистота 99,7%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,65-7,48 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 3H), 7,18 (br s, 2H), 7,09 (dd, J=2,6, 9,2 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 280,8 [M-H]⁻.

I-23.

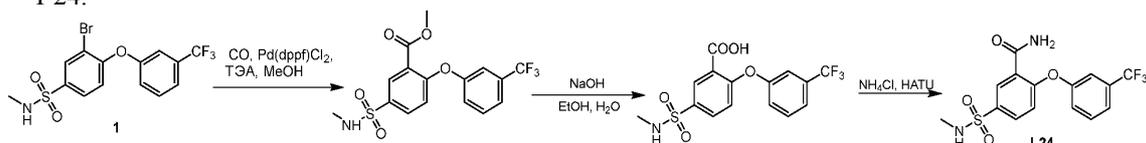


Стадия 1. 3-Ацетил-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид.

К раствору N-метокси-N-метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (100 мг, 239,58 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли MeMgBr (3 M, 800 мкл, 10,02 экв.) в атмосфере N₂ при -30°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -30°C в течение 2 ч и затем при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и подвергали экстракции с

помощью EtOAc (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 52%-72%, 10 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (5 мл) и воде (5 мл) и подвергали лиофилизации с получением 3-ацетил-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамида (50 мг, 134,28 мкмоль, выход 56,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,06 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=2,1, 9,0 Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,21 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,44 (q, J=5,2 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,70 (d, J=5,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 373,0 [M+H]⁺.

I-24.



Стадия 1. Метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензоат.

Раствор 3-бром-N-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (210,53 мг, 487,56 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (35,68 мг, 48,76 мкмоль, 0,1 экв.) и ТЭА (148,01 мг, 1,46 ммоль, 203,59 мкл, 3 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали при 60°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм (примерно 345 кПа)) в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке объемом 50 мл. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере CO (50 фунтов/кв. дюйм (примерно 345 кПа)) в течение 24 ч в герметично закрытой пробирке объемом 50 мл. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 200/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,25) с получением метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензоата (180 мг, 457,69 мкмоль, выход 93,9%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,44 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,40 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (d, J=5,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 390,0 [M+H]⁺.

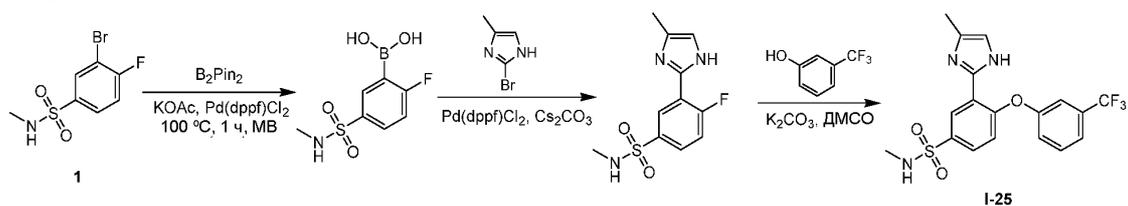
Стадия 2. 5-(Метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензойная кислота.

К раствору метил-5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензоата (170 мг, 432,26 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) и H₂O (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (90,70 мг, 2,16 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензойной кислоты (150 мг, 391,67 мкмоль, выход 90,6%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,77 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,40 (dd, J=2,2, 8,2 Гц, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,2 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 375,9 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(Метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензамид.

К раствору 5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензойной кислоты (15 мг, 39,17 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли NH₄Cl (10,48 мг, 195,83 мкмоль, 5 экв.), HATU (26,81 мг, 70,50 мкмоль, 1,8 экв.) и DIEA (15,19 мг, 117,50 мкмоль, 20,47 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл), и смесь подвергали экстракции с помощью этилацетата (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 5-(метилсульфамоил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензамида (3,02 мг, 7,95 мкмоль, выход 20,3%, чистота 98,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,31 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,7 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 374,9 [M+H]⁺.

I-25.



Стадия 1. 4-Фтор-N-метил-3-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)бензолсульфонамид.

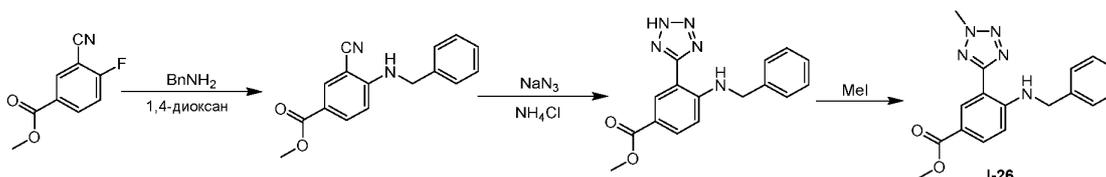
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 1,06 ммоль,

1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли KOAc (208,65 мг, 2,13 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (77,78 мг, 106,30 мкмоль, 0,1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (404,91 мг, 1,59 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N₂, затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. К указанной выше реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ (77,78 мг, 106,30 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (692,71 мг, 2,13 ммоль, 2 экв.), воду (1 мл) и 2-бром-4-метил-1Н-имидазол (222,49 мг, 1,38 ммоль, 1,3 экв.), затем барботировали N₂ в течение 3 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,35) с получением 4-фтор-N-метил-3-(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)бензолсульфонамида (60 мг, 108,28 мкмоль, выход 10,2%, чистота 48,6%) в виде желтого масла. ЭР-ЖХМС m/z 269,9 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Метил-3-(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-N-метил-3-(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 371,34 мкмоль, 1 экв.) и 3-(трифторметил)фенола (180,59 мг, 1,11 ммоль, 133,77 мкл, 3 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли K₂CO₃ (153,97 мг, 1,11 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,65). Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке: Welch Xtimate C18 150×30 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), затем повторно очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,65) с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 27%-57%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(4-метил-1Н-имидазол-2-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамида (5,92 мг, 14,39 мкмоль, выход 3,9%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,91-7,81 (m, 1H), 7,76 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,55 (m, 3H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 2,54-2,20 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 411,9 [M+H]⁺.

I-26.



Стадия 1. Метил-4-(бензиламино)-3-цианобензоат.

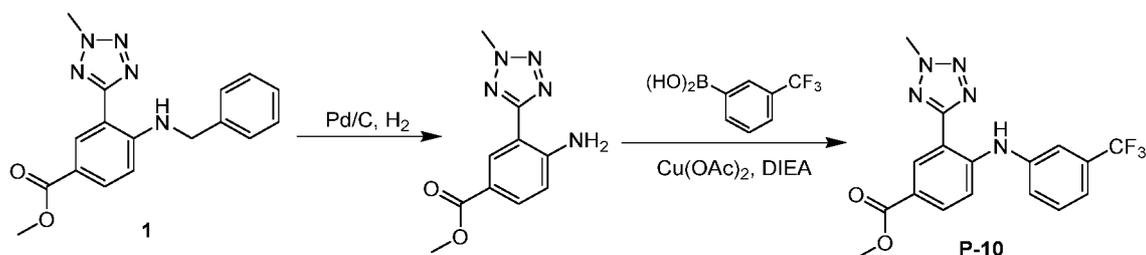
К перемешиваемому раствору метил-3-циано-4-фторбензоата (300 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли K₂CO₃ (659,62 мг, 4,77 ммоль, 3 экв.) и фенилметанамин (272,75 мг, 2,55 ммоль, 277,46 мкл, 1,6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (30 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,30) с получением метил-4-(бензиламино)-3-цианобензоата (400 мг, 1,43 ммоль, выход 89,7%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=1,7, 9,0 Гц, 1H), 7,68 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,51 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 267,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-4-(бензиламино)-3-(2Н-тетразол-5-ил)бензоат.

К перемешиваемому раствору метил-4-(бензиламино)-3-цианобензоата (400 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaN₃ (218,50 мг, 3,36 ммоль, 2,36 экв.) и NH₄Cl (381,66 мг, 7,13 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,10) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и доводили pH до 10 с помощью 15% раствора NaOH, затем подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл×4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 2/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,10) с получением метил-4-(бензиламино)-3-(2Н-тетразол-5-ил)бензоата (370 мг, 1,19 ммоль, выход 83,5%, чистота 99,6%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J=1,9, 8,9 Гц, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,86-3,78 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 310,0 [M+H]⁺. Стадия 3: Метил-4-(бензиламино)-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоат Перемешиваемый раствор метил-4-(бензиламино)-3-(2Н-тетразол-5-ил)бензоата (370 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) охлаждали до -70°C, затем к нему добавляли

K_2CO_3 (493,97 мг, 3,57 ммоль, 3 экв.) и MeI (135,28 мг, 953,10 мкмоль, 59,33 мкл, 0,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением метил-4-(бензиламино)-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (215,92 мг, 667,76 мкмоль, выход 56,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,63 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 1H), 6,86 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,65 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 324,0 $[M+H]^+$.

P-10.



Стадия 1. Метил-4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоат.

К перемешиваемому раствору метил-4-(бензиламино)-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (400 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) медленно добавляли Pd/C (0,4 г, 10% Pd в C в 50% воде). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (45 фунтов/кв. дюйм (примерно 310 кПа)). ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,30$) свидетельствовала о том, что исходное вещество оставалось, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,30$) с получением метил-4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (200 мг, 857,54 мкмоль, выход 69,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,46 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Стадия 2. N-Метил-3-(4-метил-1H-имидазол-2-ил)-4-[3-(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (180 мг, 771,78 мкмоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (366,46 мг, 1,93 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (280,36 мг, 1,54 ммоль, 2 экв.) и DIEA (299,24 мг, 2,32 ммоль, 403,29 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч в атмосфере кислорода (15 фунтов/кв. дюйм (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензоата (215,65 мг, 571,53 мкмоль, выход 74,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 9,20 (s, 1H), 8,64 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J=2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,49 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 378,0 $[M+H]^+$.

P-8.

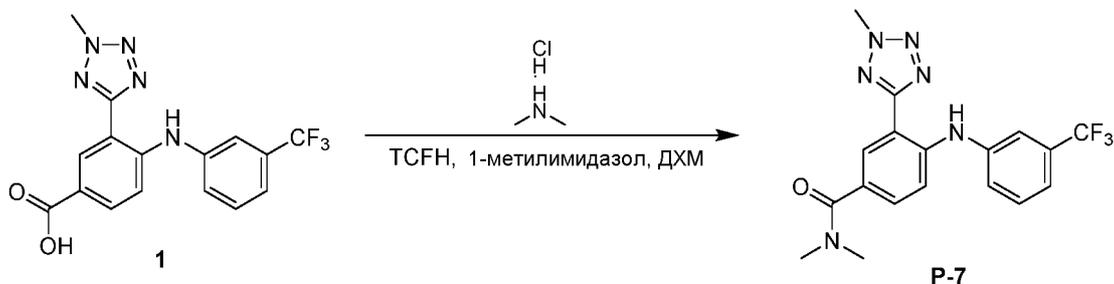


Стадия 1. N-Метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид.

К перемешиваемому раствору 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензойной кислоты (100 мг, 247,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли гидрохлорид метанамина (25,09 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.), гексафторфосфат [хлор(диметиламино)метил]диметиламмония (104,26 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.) и 1-метилимидазол (61,02 мг, 743,20 мкмоль, 59,24 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка,

который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (18,78 мг, 49,90 мкмоль, выход 20,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,74-8,67 (m, 1H), 7,81 (dd, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 377,0 [M+H]⁺.

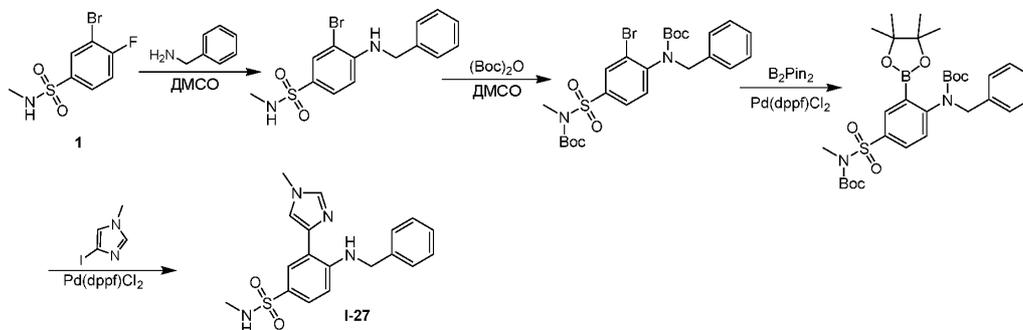
P-7.



Стадия 1. N,N-Диметил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид.

К перемешиваемому раствору 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензойной кислоты (100 мг, 247,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли гексафторфосфат [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмония (104,26 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.), 1-метилимидазол (61,02 мг, 743,20 мкмоль, 3 экв.) и N-метилметанамина гидрохлорид (30,30 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N,N-диметил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (21,49 мг, 55,05 мкмоль, выход 22,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,31 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,13 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 391,0 [M+H]⁺.

I-27.



Стадия 1. 4-(Бензиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (1,5 г, 5,32 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли фенолметанамин (1,14 г, 10,63 ммоль, 1,16 мл, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=10/1, R_f=0,45) с получением 4-(бензиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамида (1,88 г, 5,24 ммоль, выход 98,6%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,74 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J=4,4 Гц, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,14 (q, J=5,1 Гц, 1H), 6,78 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,49 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,33 (d, J=5,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 354,8, 356,8 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-N-бензил-N-[2-бром-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]фенил]карбамат.

К перемешиваемому раствору 4-(бензиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 836,03 мкмоль, 1 экв.) и (Boc)₂O (1,09 г, 5,02 ммоль, 1,15 мл, 6 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли ДМАП (10,21 мг, 83,60 мкмоль, 0,1 экв.) и DIEA (324,15 мг, 2,51 ммоль, 436,85 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc

(20 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,44$) с получением трет-бутил-N-бензил-N-[2-бром-4-[третбутоксикарбонил(метил)сульфамоил]фенил]карбамата (460 мг, 687,33 мкмоль, выход 82,2%, чистота 83,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,10 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 4,69-4,35 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,38 (s, 18H); ЭР-ЖХМС m/z 444,9, 446,9 $[\text{M}+2(\text{t-Bu})+\text{H}]^+$.

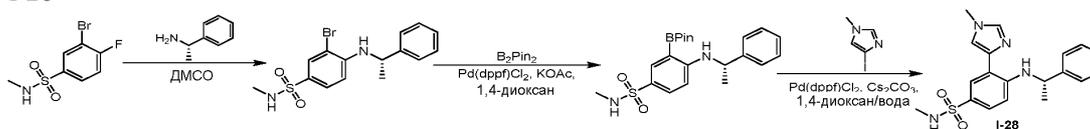
Стадия 3. N-Бензил-N-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-бензил-N-[2-бром-4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]фенил]карбамата (400 мг, 597,68 мкмоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (455,32 мг, 1,79 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли KOAc (117,31 мг, 1,20 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (43,73 мг, 59,77 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,45$) с получением N-бензил-N-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамата (0,22 г, 292,09 мкмоль, выход 48,9%, чистота 80,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,28-8,24 (m, 1H), 7,96 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,40 (s, 12H), 1,16 (s, 18H); ЭР-ЖХМС m/z 603,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 4-(Бензиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-бензил-N-[4-[трет-бутоксикарбонил(метил)сульфамоил]-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]карбамата (200 мг, 265,54 мкмоль, 1 экв.) и 4-йод-1-метилимидазола (66,28 мг, 318,65 мкмоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (173,04 мг, 531,08 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19,43 мг, 26,55 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,45$) с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 31%-61%, 10 мин) с получением 4-(бензиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (10,04 мг, 27,65 мкмоль, выход 10,4%, чистота 98,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,20 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,26 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (d, $J=5,1$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 357,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-28



Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (290 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в DMCO (3 мл) добавляли (1S)-1-фенилэтанамин (262,15 мг, 2,16 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,45$) с получением 3-бром-N-метил-4-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (380 мг, 895,27 мкмоль, выход 82,7%, чистота 87,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,74 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,1$ Гц, 3H), 7,32 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,15 (q, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,94 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,689-4,757 (m, 1H), 2,32 (d, $J=5,1$ Гц, 3H), 1,55 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 368,9, 370,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-Метил-4-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

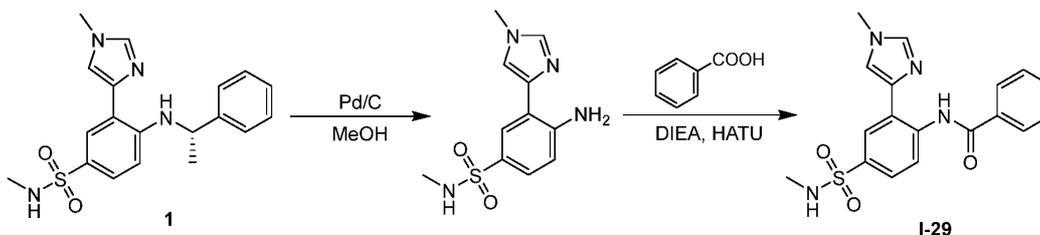
К перемешиваемому раствору 3-бром-N-метил-4-[[1(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (380 мг, 895,27 мкмоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,14 г, 4,48 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (65,51 мг, 89,53 мкмоль, 0,1 экв.) и KOAc (263,59 мг, 2,69 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1,

ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,45$) с получением N-метил-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (600 мг, неочищенного) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 7,94 (s, 2H), 7,81 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,34 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,02 (q, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,28 (d, $J=5,1$ Гц, 3H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,07 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамид.

К перемешиваемому раствору N-метил-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (580 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.) и 4-йод-1-метилимидазола (304,25 мг, 1,46 ммоль, 1,05 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (101,93 мг, 139,31 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,36 г, 4,18 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь барботировали N_2 в течение 1 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин при воздействии микроволнового излучения. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1:1, $R_f=0,25$) свидетельствовала о том, что исходное вещество оставалось, и было обнаружено одно новое пятно. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,25$) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (125 мг, 337,41 мкмоль, выход 24,2%, чистота 100%, $[\alpha]_D^{28,1} = +170,59$ (MeOH, $c=0,034$ г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,09 (s, 1H), 7,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (d, $J=1,0$ Гц, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (d, $J=5,4$ Гц, 3H), 1,63 (d, $J=6,8$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-29.



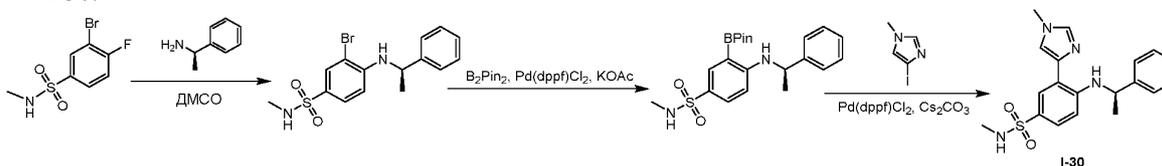
Стадия 1. 4-Амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

К раствору N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 188,95 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм (примерно 345 кПа)) при 50°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=0/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=0/1, $R_f=0,30$) с получением 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (20 мг, 60,08 мкмоль, выход 31,8%, чистота 80%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,66 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,26 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,58-3,48 (m, 3H), 2,41 (d, $J=5,2$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 266,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-(метилсульфамоил)фенил]бензамид.

К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (20 мг, 60,08 мкмоль, 1 экв.) и бензойной кислоты (8,80 мг, 72,09 мкмоль, 11,01 мкл, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (34,27 мг, 90,12 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (15,53 мг, 120,16 мкмоль, 20,93 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (30 мл), и смесь подвергали экстракции с помощью этилацетата (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(метилсульфамоил)фенил]бензамида (9,9 мг, 26,73 мкмоль, выход 44,5%, чистота 100%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 13,32 (s, 1H), 9,06 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,19-8,14 (m, 2H), 8,04 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,40 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,36 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,69 (d, $J=5,5$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 371,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-30.



Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамид.

Смесь 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (220 мг, 779,55 мкмоль, 1 экв.) и (1R)-1-фенилэтанамин (285 мг, 2,35 ммоль, 303,19 мкл, 3,02 экв.) в ДМСО (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 140°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,45$) свидетельствовала о том, что реагент 1 был полностью израсходован и образовались два новых пятна. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,45$) с получением 3-бром-N-метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 433,28 мкмоль, выход 55,6%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,1 Гц, 3H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,90 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,69 (t, J=6,8 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 369,0 $[M+H]^+$.

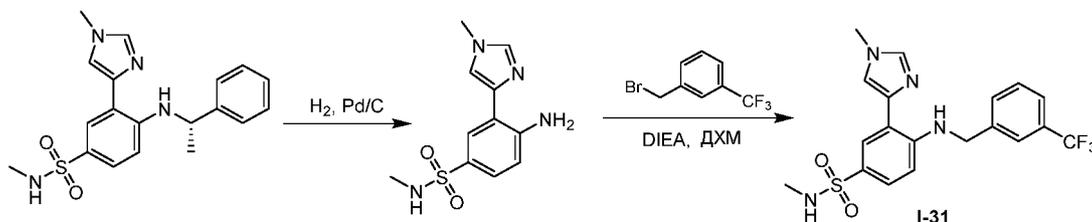
Стадия 2. N-Метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

Смесь 3-бром-N-метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (185 мг, 400,78 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (122 мг, 480,43 мкмоль, 1,2 экв.), КОАс (118 мг, 1,20 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (50 мг, 68,33 мкмоль, 0,17 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 , и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,40$) свидетельствовала о том, что реагент 1 был полностью израсходован и образовались три новых пятна. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,30$) с получением N-метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (85 мг, 136,79 мкмоль, выход 34,1%, чистота 67,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,81 (br s, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,18-7,28 (m, 1H), 6,92-7,13 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,43-6,52 (m, 1H), 4,68 (br s, 1H), 3,63-3,66 (m, 1H), 2,28 (br s, 3H), 1,42-1,58 (m, 3H), 1,06 (d, J=2,9 Гц, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 417,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамид.

К раствору N-метил-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (85 мг, 136,79 мкмоль, 1 экв.) и 4-йод-1-метилимидазола (30 мг, 144,23 мкмоль, 1,05 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 13,67 мкмоль, $9,99 \times 10^{-2}$ экв.) и Cs_2CO_3 (134 мг, 411,27 мкмоль, 3,01 экв.). Реакционную смесь барботировали N_2 в течение 3 мин, затем перемешивали при 100°C в течение 30 мин при воздействии микроволнового излучения. Смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 39%-54%, 14 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (15,11 мг, 39,60 мкмоль, выход 29,0%, чистота 97,1%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,08 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,60 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,03 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (d, J=5,6 Гц, 3H), 1,60 (d, J=6,8 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 371,2 $[M+H]^+$.

I-31.



Стадия 1. 4-Амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

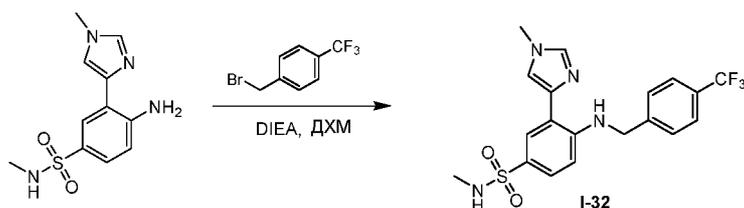
К раствору N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (600 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (300 мг, чистота 10%). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм (примерно 345 кПа)) при 50°C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/, $R_f=0,4$) свидетельствовала о завершении реакции. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (400 мг, 1,35 ммоль, выход 92,7%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,78 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,34-7,44

(m, 2H), 7,17 (d, J=0,98 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,56 Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,31 (d, J=5,14 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,54 (d, J=5,38 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 267,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((3-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамид.

К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (26,21 мг, 202,76 мкмоль, 35,32 мкл, 1,2 экв.), 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (40,39 мг, 168,97 мкмоль, 25,73 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 32 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,4) свидетельствовала о завершении реакции. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (20,38 мг, 47,54 мкмоль, выход 28,1%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,25 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,35 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,22 Гц, 1H), 7,50 (d, J=6,26 Гц, 5H), 7,32 (d, J=1,17 Гц, 1H), 6,55 (d, J=9,00 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,87 Гц, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (d, J=5,48 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 425,1 [M+H]⁺.

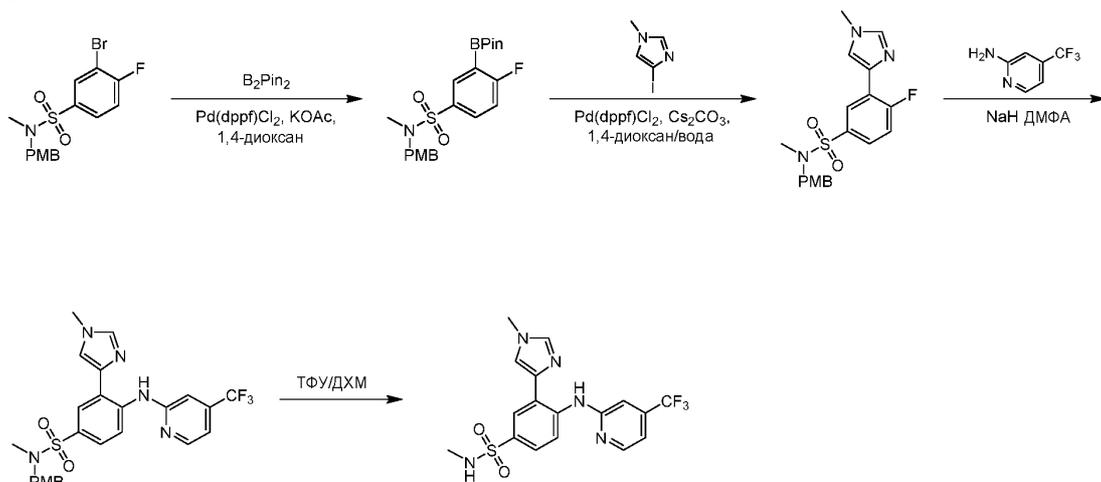
I-32.



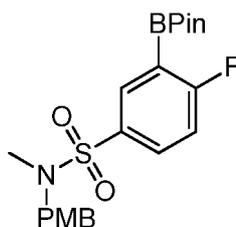
Стадия 1. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)бензил)амино)бензолсульфонамид.

К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли NaBH₃CN (84,95 мг, 1,35 ммоль, 8,0 экв.), 4-(трифторметил)бензальдегид (35,31 мг, 202,76 мкмоль, 27,16 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (18,06 мг, 42,55 мкмоль, выход 25,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,25 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,35 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,22 Гц, 2H), 7,50 (d, J=6,26 Гц, 4H), 7,32 (d, J=1,17 Гц, 1H), 6,55 (d, J=9,00 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,87 Гц, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (d, J=5,48 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 [M+H]⁺.

I-33.

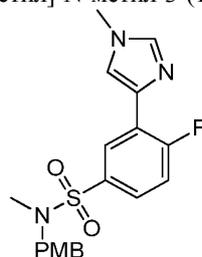


Стадия 1. 4-Фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.



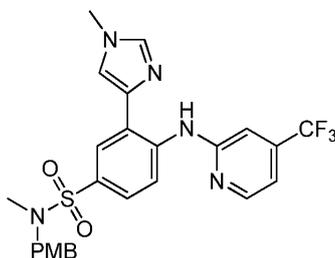
Смесь 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (882,97 мг, 3,48 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (84,81 мг, 115,90 мкмоль, 0,1 экв.), KOAc (341,25 мг, 3,48 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂, и затем смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,28) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали, гасили путем добавления воды (200 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (200 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (504 мг, 1,16 ммоль, выход 99,8%, чистота не определена) в виде черно-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. 4-Фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



К раствору 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (504 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), 4-йод-1-метилимидазола (240,82 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), Cs₂CO₃ (754,46 мг, 2,32 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (84,72 мг, 115,78 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,27) с получением 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 385,17 мкмоль, выход 33,3%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ЭР-ЖХМС m/z 390,2 [M+H]⁺.

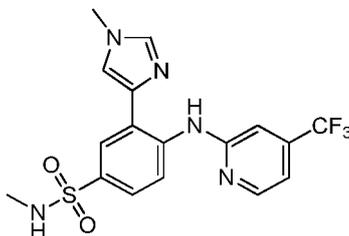
Стадия 3. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (149,86 мг, 924,40 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (110,93 мг, 2,77 ммоль, 60%, 9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид (120 мг, 308,13 мкмоль, 1 экв.), и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 120°C в течение 11,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=5/1, R_f=0,41) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (170 мг, 287,84 мкмоль, выход 93,4%, чистота

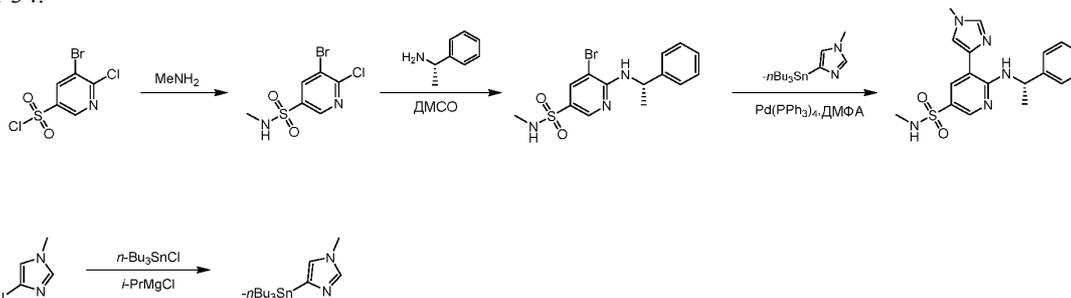
90,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,18 (s, 1H), 8,93 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (160 мг, 270,91 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли ТФУ (3,85 г, 33,77 ммоль, 2,5 мл, 124,64 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 39%-69%, 10 мин) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (47,29 мг, 114,95 мкмоль, выход 42,4%, чистота 100,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 12,12 (s, 1H), 8,68 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-34.

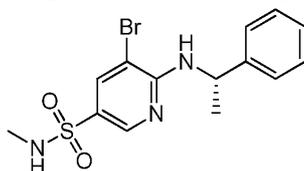


Стадия 1. 6-Бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамид.



К раствору 5-бром-6-хлор-пиридин-3-сульфонилхлорида (4 г, 13,75 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли MeNH_2 (2,85 г, 27,50 ммоль, чистота 30%, 2 экв.) (раствор в EtOH) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=5:1, $R_f=0,29$) свидетельствовала о завершении реакции. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамида (3,07 г, 10,71 ммоль, выход 77,9%, чистота 99,6%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,77 (d, $J=5,48$ Гц, 3H), 4,64 (d, $J=5,09$ Гц, 1H), 8,36 (d, $J=2,35$ Гц, 1H), 8,77 (d, $J=1,96$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 284,8, 286,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

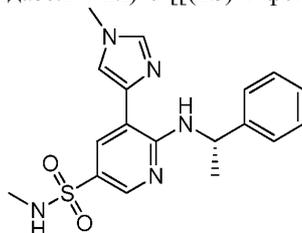
Стадия 2. 5-Бром-N-метил-6-[[1(S)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамид.



К раствору 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамида (1 г, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ДМСО

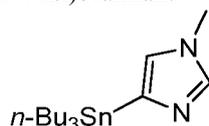
(10 мл) добавляли (1S)-1-фенилэтанамин (976,07 мг, 8,05 ммоль, 1,03 мл, 2,3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, $R_f=0,52$) с получением 5-бром-N-метил-6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (1,28 г, 3,28 ммоль, выход 93,7%, чистота 94,9%) в виде красного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,61 (d, $J=7,04$ Гц, 3H), 2,66 (d, $J=5,48$ Гц, 3H), 4,40 (d, $J=5,09$ Гц, 1H), 5,32-5,33 (m, 1H), 5,76 (d, $J=7,04$ Гц, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 4H), 8,00 (d, $J=1,96$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=1,96$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 370,1, 372,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. N-Метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамид.



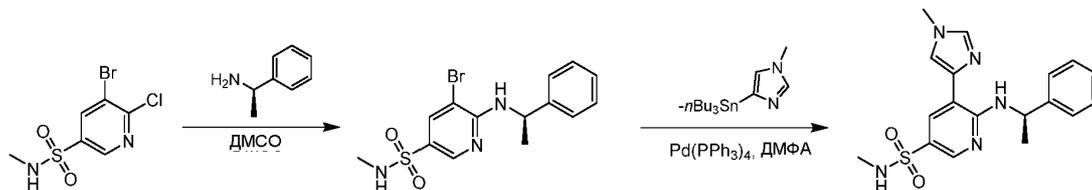
Смесь 5-бром-N-метил-6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (50 мг, 128,15 мкмоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (50 мг, 126,23 мкмоль, $9,85 \times 10^{-1}$ экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 8,65 мкмоль, $6,75 \times 10^{-2}$ экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-50%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[[(1S)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (22,85 мг, 61,51 мкмоль, выход 48,0%, чистота 100,0%, $[\alpha]_D^{24,8} = +24,00$ (ДМСО, $c=0,025$ г/100 мл)) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,75 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 5,50 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,27 (q, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,65 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,63 (d, $J=6,9$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 372,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан.

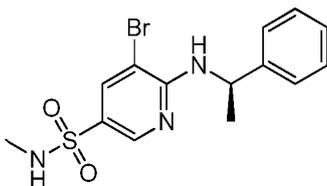


К раствору 4-йод-1-метилимидазола (200 мг, 961,54 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли i -PrMgCl (2 M, 720 мкл, 1,5 экв.) в атмосфере N_2 при -10°C. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при -10°C в течение 1 ч. Добавляли трибутил(хлор)станнан (330 мг, 1,01 ммоль, 272,73 мкл, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 20°C в течение 11 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=0/1, $R_f=0,35$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили водным раствором KF (10 мл, 2 M) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Органический слой промывали водой (20 мл×2) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (350 мг, 883,61 мкмоль, выход 91,9%, чистота 93,7%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,64 (s, 1H), 6,87 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,58-1,51 (m, 6H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,10-1,00 (m, 6H), 0,91-0,87 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 373,2 $[M+H]^+$.

I-35.

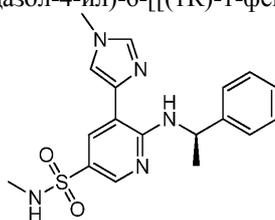


Стадия 1. 5-Бром-N-метил-6-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамид.



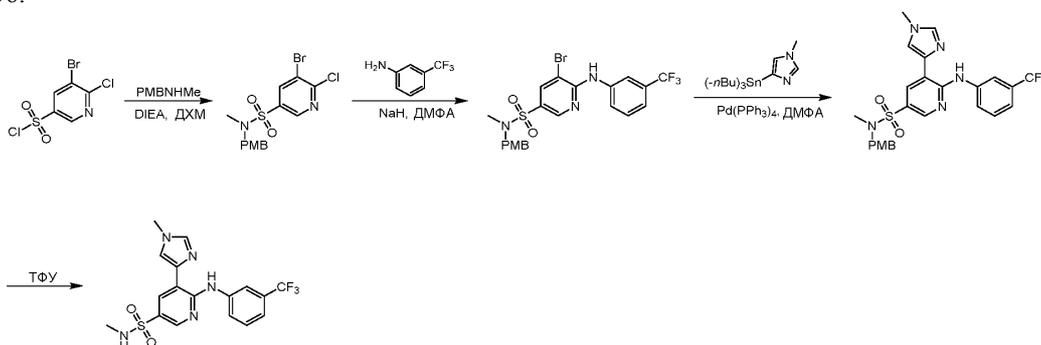
Смесь 5-бром-6-хлор-N-метилпиридин-3-сульфонамида (200 мг, 700,41 мкмоль, 1 экв.) и (1R)-1-фенилэтанамин (200 мг, 1,65 ммоль, 212,77 мкл, 2,36 экв.) в ДМСО (3 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 6/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,60) с получением 5-бром-N-метил-6-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (240 мг, 648,19 мкмоль, выход 92,5%, чистота 100,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,48 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,30 (dd, J=2,7, 5,9 Гц, 1H), 5,77 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,38 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,27 (d, J=5,5 Гц, 1H), 2,68 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,62 (d, J=6,7 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 370,0, 372,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамид.

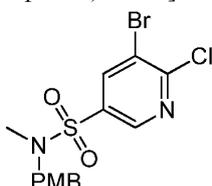


Смесь 5-бром-N-метил-6-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (50 мг, 135,04 мкмоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (130 мг, 140,11 мкмоль, 1,04 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 8,65 мкмоль, 6,41×10⁻² экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 27%-47%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[[1-(1R)-1-фенилэтил]амино]пиридин-3-сульфонамида (15,25 мг, 41,05 мкмоль, выход 30,4%, чистота 100,0%, [α]_D^{24,8} = -31,58 (ДМСО, c=0,019 г/100 мл)) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,74 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 5,50 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,19 (q, J=5,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (d, J=5,5 Гц, 3H), 1,63 (d, J=7,0 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 372,2 [M+H]⁺.

I-36.



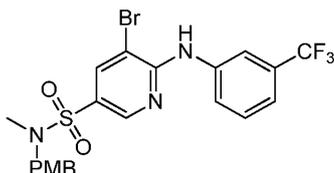
Стадия 1. 5-Бром-6-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-3-сульфонамид.



К раствору 5-бром-6-хлор-пиридин-3-сульфонилхлорида (150 мг, 515,55 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ

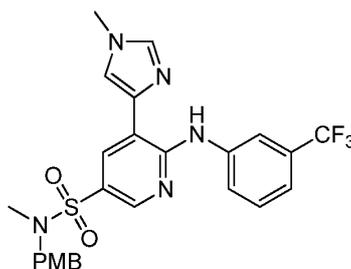
(5 мл) добавляли DIEA (333,16 мг, 2,58 ммоль, 449,00 мкл, 5 экв.) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамин (80,00 мг, 529,08 мкмоль, 1,03 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=4/1, R_f=0,30) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=4/1, R_f=0,30) с получением 5-бром-6-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-3-сульфонамида (170 мг, 398,50 мкмоль, выход 77,3%, чистота 95,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,72 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 405,0, 407,0, 409,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид.



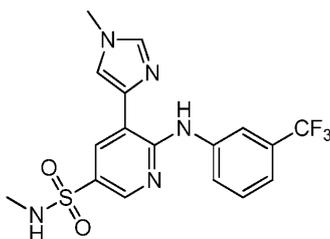
К раствору 3-(трифторметил)анилина (100 мг, 620,64 мкмоль, 1,77 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (70 мг, 1,75 ммоль, чистота 60%, 4,98 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли 5-бром-6-хлор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилпиридин-3-сульфонамид (150 мг, 351,62 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=4/1, R_f=0,24) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; V%: 73%-93%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (110 мг, 207,41 мкмоль, выход 59,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,61 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 530,0, 532,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид.



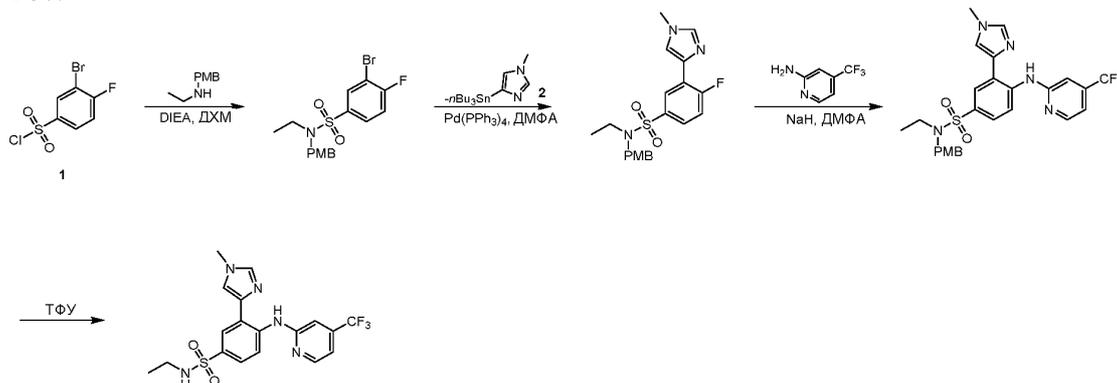
Смесь 5-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (100 мг, 188,55 мкмоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил) станнана (80 мг, 209,08 мкмоль, 1,11 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (10 мг, 8,65 мкмоль, 4,59×10⁻² экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=2/1, R_f=0,15) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=2/1, R_f=0,15) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (65 мг, 113,60 мкмоль, выход 60,3%, чистота 92,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,92 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамид.

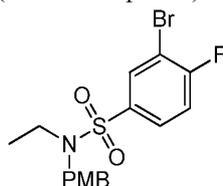


К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (60 мг, 104,86 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 257,59 экв.). Смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 41%-61%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (15 мл) и H₂O (15 мл) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-5-(1-метилимидазол-4-ил)-6-[3-(трифторметил)анилино]пиридин-3-сульфонамида (35,75 мг, 86,51 мкмоль, выход 82,5%, чистота 99,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,94 (s, 1H), 8,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,41 (q, J=5,4 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (d, J=5,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,2 [M+H]⁺.

I-37.

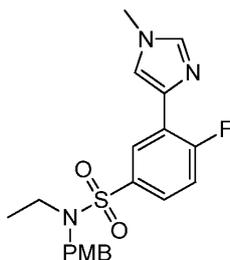


Стадия 1. 3-Бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамид.



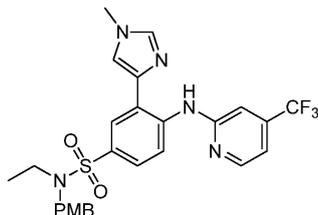
Смесь 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (1 г, 3,66 ммоль, 1 экв.), N-[(4-метоксифенил)метил]этанамин (755,15 мг, 4,57 ммоль, 1,25 экв.), DIEA (2,36 г, 18,28 ммоль, 3,18 мл, 5 экв.) в ДХМ (20 мл). Смесь перемешивали при 15°C в атмосфере N₂ в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=5:1, R_f=0,70) свидетельствовала о том, что исходное вещество оставалось, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=5/1, R_f=0,50) с получением 3-бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,2 г, 2,83 ммоль, выход 77,5%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,04 (dd, J=2,2, 6,4 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=2,3, 4,5, 8,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H); в анализе ЭР-ЖХМС целевого m/z не обнаружено.

Стадия 2. N-Этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



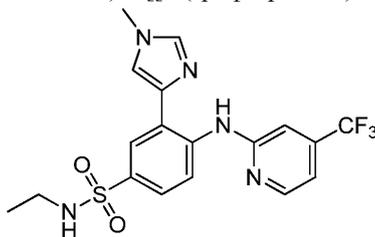
Смесь 3-бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (600 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (743,11 мг, 1,84 ммоль, 1,3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (163,73 мг, 141,69 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (15 мл) и 3 раза продували N₂, затем смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,40) с получением N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (380 мг, 609,36 мкмоль, выход 43,0%, чистота 64,7%) в виде белой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,66 (dd, J=2,4, 7,1 Гц, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,44 (dd, J=1,1, 4,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,22 (q, J=7,1 Гц, 2H), 0,93 (t, J=7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 404,2, 405,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амин (193,26 мг, 1,19 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) медленно добавляли NaH (119,20 мг, 2,98 ммоль, чистота 60%, 5 экв.) при 0°C в бане с ледяной водой. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид (370 мг, 596,08 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,50) с получением N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 247,45 мкмоль, выход 41,5%, чистота 90,0%) в виде зеленого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,15 (s, 1H), 8,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,56 (s, 2H), 0,99-0,95 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 546,3 [M+H]⁺.

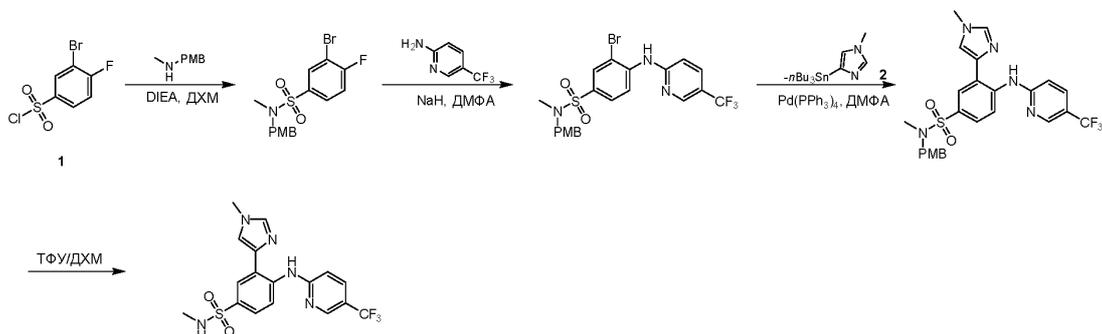
Стадия 4. N-Этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



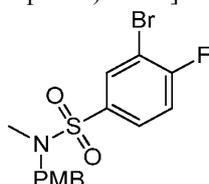
К раствору N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 247,45 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 54,58 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaOH (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (34,56 мг,

80,42 мкмоль, выход 32,5%, чистота 99,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,16 (s, 1H), 8,87 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 4,24 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,13 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-38.

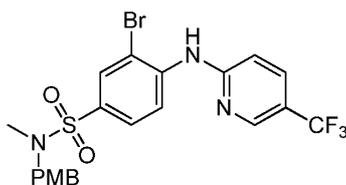


Стадия 1. 3-Бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



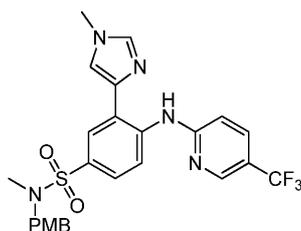
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (8 г, 24,86 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли DIEA (16,07 г, 124,31 ммоль, 21,65 мл, 5 экв.) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамин (4,51 г, 29,83 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,36$) с получением 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (9 г, 23,18 ммоль, выход 93,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,04 (dd, $J=2,3, 6,3$ Гц, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,29 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); в анализе ЭР-ЖХМС целевого m/z не обнаружено.

Стадия 2. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



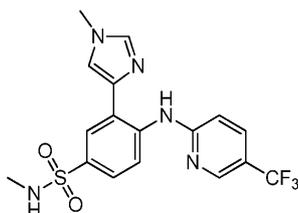
К перемешиваемому раствору 5-(трифторметил)пиридин-2-амина (125,26 мг, 772,70 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (92,71 мг, 2,32 ммоль, 60%, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (300 мг, 772,70 мкмоль, 1 экв.), и смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 3,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,28$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,28$) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (330 мг, 609,78 мкмоль, выход 78,9%, чистота 98,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,84 (dd, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J=2,1, 8,8$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 530,1, 532,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



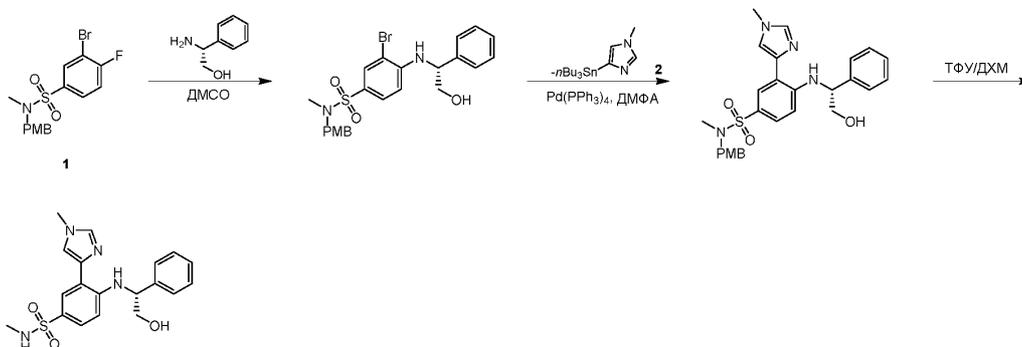
К перемешиваемому раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (330 мг, 609,78 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (462,82 мг, 1,22 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (70,46 мг, 60,98 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь 3 раза барботировали N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,28) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (240 мг, 447,00 мкмоль, выход 73,3%, чистота 99,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,22 (s, 1H), 8,95 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

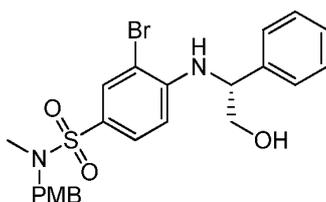


К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (240 мг, 447,00 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 60,43 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (48,32 мг, 117,45 мкмоль, выход 26,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,26 (s, 1H), 8,70 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,2 [M+H]⁺.

I-39.

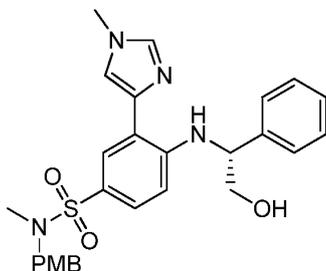


Стадия 1. 3-Бром-4-[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



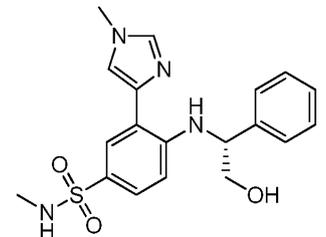
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (200 мг, 515,13 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли (2R)-2-амино-2-фенилэтанол (141,33 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $140^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (15 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,21$) с получением 3-бром-4-[[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (110 мг, 174,11 мкмоль, выход 33,8%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,90 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=1,8, 8,7$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,37-7,34 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,44 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 505,1, 507,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 4-[[[(1S)-2-Гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 3-бром-4-[[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (100 мг, 158,28 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (120,14 мг, 316,57 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (18,29 мг, 15,83 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь 3 раза барботировали N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при $130^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,23$) с получением 4-[[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 151,59 мкмоль, выход 95,8%, чистота 96,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,99 (s, 1H), 7,78 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,36 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,86-6,82 (m, 2H), 6,55 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 507,2 $[M+H]^+$.

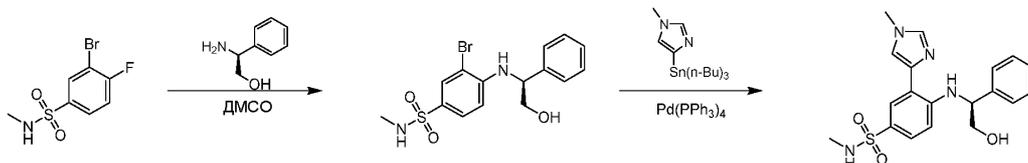
Стадия 3. 4-[[[(1S)-2-Гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



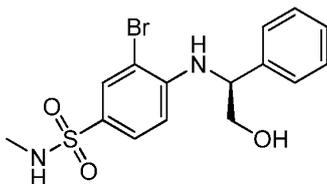
К перемешиваемому раствору 4-[[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (80 мг, 151,59 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 89,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $25^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 25%-55%, 10 мин) с получением 4-[[[(1S)-2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (17,98 мг, 46,22

мкмоль, выход 30,5%, чистота 99,4%, $[\alpha]^{17,7}_D = +128,571$ (MeOH, $c=0,028$ г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ м.д. 7,79 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,50 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=4,4, 7,2$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=4,4, 11,3$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, $J=7,2, 11,2$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-40.

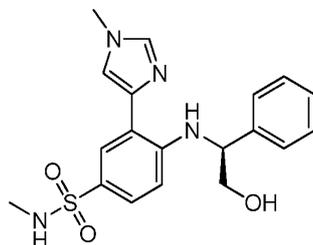


Стадия 1. 3-Бром-4-[[$(1S)$ -2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]- N -метилбензолсульфонамид.



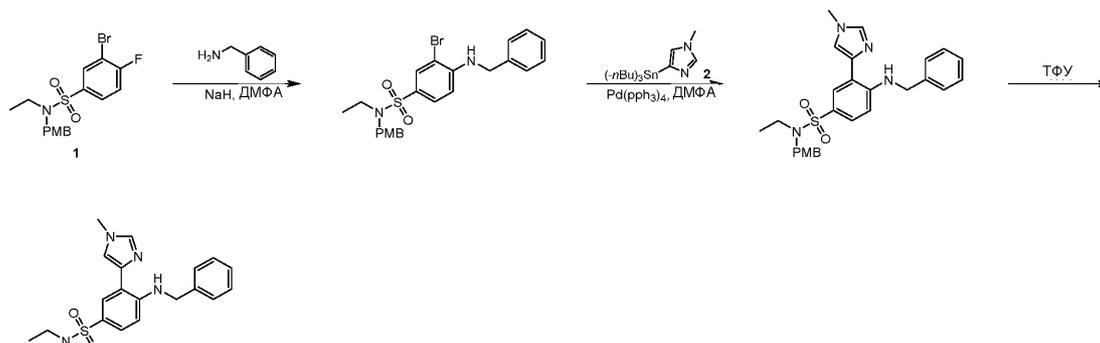
К раствору 3-бром-4-фтор- N -метилбензолсульфонамида (200 мг, 641,54 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (4 мл) добавляли $(2S)$ -2-амино-2-фенилэтанол (176,01 мг, 1,28 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,35$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было израсходовано, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H_2O (5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,35$) с получением 3-бром-4-[[$(1S)$ -2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]- N -метилбензолсульфонамида (60 мг, 132,37 мкмоль, выход 20,6%, чистота 85,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,77 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,52 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,02 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,32 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,79 (td, $J=4,5, 11,0$ Гц, 1H), 3,65 (td, $J=6,5, 11,0$ Гц, 1H), 2,32 (d, $J=5,0$ Гц, 3H).

Стадия 2. 4-[[$(1S)$ -2-Гидрокси-1-фенилэтил]амино]- N -метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

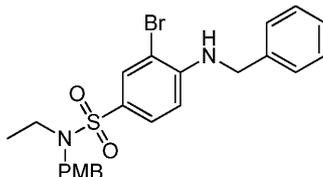


К раствору 3-бром-4-[[$(1S)$ -2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]- N -метилбензолсульфонамида (60 мг, 132,37 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (100,47 мг, 264,75 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30,59 мг, 26,47 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-АСН]; В%: 15%-35%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (рН доводили до 9) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (5 мл) и H_2O (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением 4-[[$(1S)$ -2-гидрокси-1-фенилэтил]амино]- N -метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (12,44 мг, 30,57 мкмоль, выход 23,1%, чистота 95,0%, $[\alpha]^{17,7}_D = -150,129$ (MeOH, $c=0,021$ г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,50 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,63 (dd, $J=4,5, 7,2$ Гц, 1H), 3,86 (dd, $J=4,5, 11,3$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (dd, $J=7,5, 11,3$ Гц, 1H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-41.

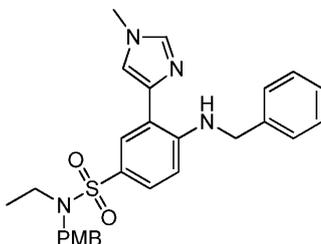


Стадия 1. 4-(Бензиламино)-3-бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамид.



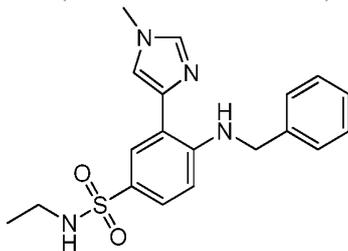
К раствору 3-бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (520 мг, 1,23 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли фенолметанамин (263,17 мг, 2,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,25) с получением 4-(бензиламино)-3-бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (425 мг, 785,87 мкмоль, выход 64,0%, чистота 90,5%) в виде белого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,90 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,48 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,15 (q, J=7,1 Гц, 2H), 0,95 (t, J=7,1 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 489,1, 491,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-(Бензиламино)-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



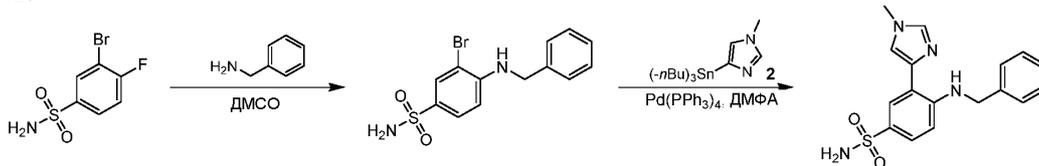
Смесь 4-(бензиламино)-3-бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (200 мг, 369,82 мкмоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (421,90 мг, 1,11 ммоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (42,74 мг, 36,98 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (5 мл) и 3 раза продували N₂, и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,50) с получением 4-(бензиламино)-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (175 мг, 337,43 мкмоль, выход 91,2%, чистота 94,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,04 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,78 (d, J=10,5 Гц, 6H), 3,13 (q, J=7,2 Гц, 2H), 0,95-0,91 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 491,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. 4-(бензиламино)-N-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

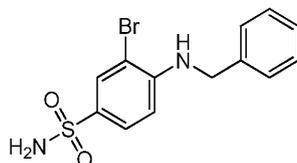


К раствору 4-(бензиламино)-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (175 мг, 337,43 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 40,03 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaOH (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением 4-(бензиламино)-N-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (74,92 мг, 202,23 мкмоль, выход 59,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,08 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,28 (d, J=1,2 Гц, 2H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,12 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 371,3 [M+H]⁺.

I-42.

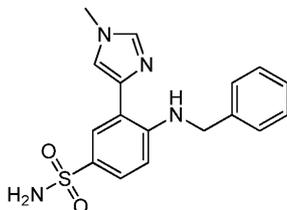


Стадия 1. 4-(бензиламино)-3-бромбензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонамида (100 мг, 373,90 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли фенолметанамин (92,15 мг, 859,98 мкмоль, 93,74 мкл, 2,3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 6 ч. Смесь разбавляли водой (80 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, R_f=0,44) с получением 4-(бензиламино)-3-бромбензолсульфонамида (100 мг, 217,16 мкмоль, выход 58,1%, чистота 74,1%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,49 (d, J=5,9 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 340,8, 342,8 [M+H]⁺.

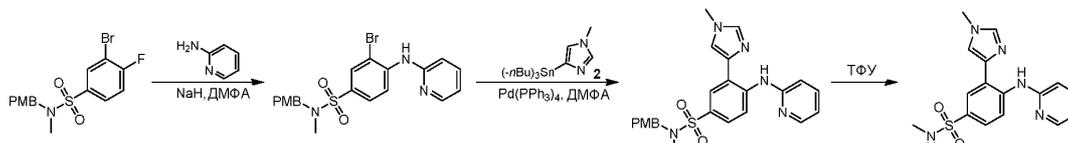
Стадия 2. 4-(бензиламино)-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



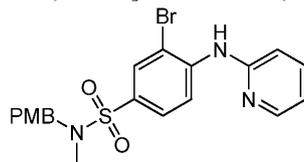
К раствору 4-(бензиламино)-3-бромбензолсульфонамида (100 мг, 217,16 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (164,82 мг, 434,32 мкмоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (20,08 мг, 17,37 мкмоль, 0,08 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. В смесь добавляли насыщенный водный раствор KF (80 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвиж-

ная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 32%-47%, 14 мин) с получением 4-(бензиламино)-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (24,52 мг, 69,75 мкмоль, выход 32,1%, чистота 97,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,16 (s, 1H), 7,93 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,61 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,55 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,77 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 343,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-43.

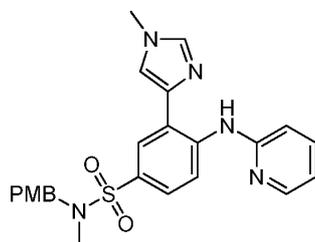


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамид.



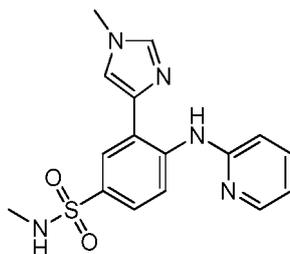
К раствору пиридин-2-амина (163,62 мг, 1,74 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли NaH (139,07 мг, 3,48 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0°C в течение 1 ч. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (500 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, $R_f=0,22$) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамида (300 мг, 555,41 мкмоль, выход 47,9%, чистота 85,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,55 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 3H), 6,96-6,88 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 462,1, 464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамид.



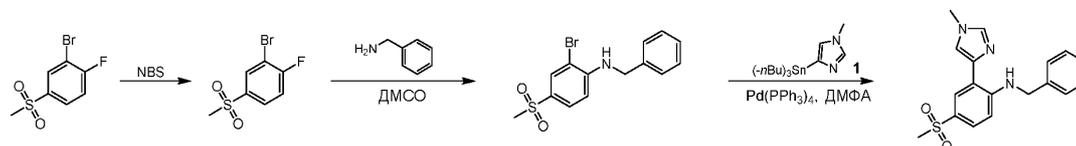
К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамида (300 мг, 555,41 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (421,55 мг, 1,11 ммоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64,18 мг, 55,54 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=5/1, $R_f=0,27$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. В смесь добавляли насыщенный водный раствор KF (80 мл) перемешивали в течение 1 ч. Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, $R_f=0,27$) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамида (500 мг, 539,31 мкмоль, выход 97,1%, чистота 50,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 11,70 (s, 1H), 8,84 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,91 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,33 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,56 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 464,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамид.

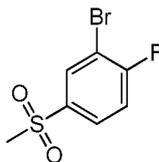


К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамида (500 мг, 539,31 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,98 мл) в атмосфере N_2 при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 26%-56%, 10 мин) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-(2-пиридиламино)бензолсульфонамида (18,65 мг, 53,66 мкмоль, выход 9,9%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 11,68 (s, 1H), 8,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,6-7,52 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,82 (t, J=6,3 Гц, 1H), 4,33 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,66 (d, J=5,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 344,1 $[M+H]^+$.

I-44.



Стадия 1. 2-Бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензол.



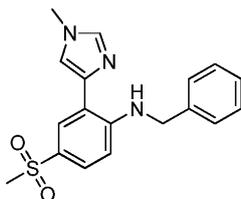
К раствору 1-фтор-4-метилсульфонилбензола (500 мг, 2,87 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (5 мл) добавляли порциями NBS (766,32 мг, 4,31 ммоль, 1,5 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $15^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл), и осажденное твердое вещество отфильтровывали, собирали и сушили с получением 2-бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензола (720 мг, 2,70 ммоль, выход 94,2%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,35-8,20 (m, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,68 (t, J=8,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H).

Стадия 2. N-Бензил-2-бром-4-метилсульфониланилин.



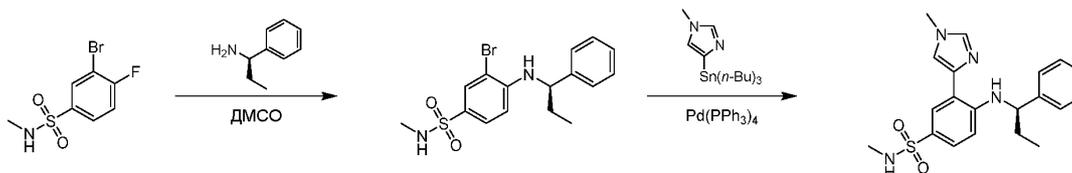
Смесь 2-бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензола (200 мг, 750,73 мкмоль, 1 экв.) и фенилметанамина (160,88 мг, 1,50 ммоль, 163,67 мкл, 2 экв.) в ДМСО (3 мл) перемешивали при $140^\circ C$ в течение 5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc=1/1, $R_f=0,56$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОAc (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc=3/1, $R_f=0,56$) с получением N-бензил-2-бром-4-метилсульфониланилина (195 мг, 573,13 мкмоль, выход 76,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=2,1, 8,6 Гц, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,64 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,35 (br s, 1H), 4,49 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,01 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 340,1, 342,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3. N-Бензил-2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфониланилин.

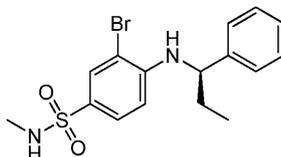


К раствору N-бензил-2-бром-4-метилсульфониланилина (165 мг, 484,96 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (382,96 мг, 969,92 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (56,04 мг, 48,50 мкмоль, 0,1 экв.), и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,21) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили 15% раствором KF (15 мл), разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 1/1 до 0/1) и препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-бензил-2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфониланилина (129,49 мг, 379,26 мкмоль, выход 78,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,23 (br s, 1H), 7,89 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 5H), 7,28 (br s, 1H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,77 (s 3H), 3,00 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 342,2 [M+H]⁺.

I-45.

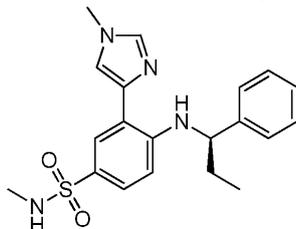


Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[(1R)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (200 мг, 745,98 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляли (1R)-1-фенилпропан-1-амин (201,72 мг, 1,49 ммоль, 214,14 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=3/1, R_f=0,55) с получением 3-бром-N-метил-4-[(1R)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (210 мг, 438,30 мкмоль, выход 58,7%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,32 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,14 (q, J=5,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,92 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,46 (q, J=7,5 Гц, 1H), 2,31 (d, J=5,0 Гц 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,81 (q, J=7,0, 13,9 Гц, 1H), 0,91 (t, J=7,5 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 765,1, 767,1 [2M+H]⁺.

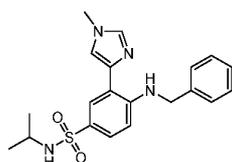
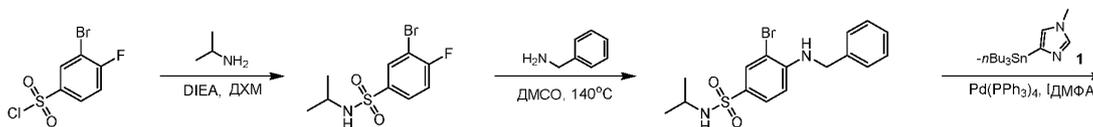
Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(1R)-1-фенилпропил]амино]бензол сульфонамид.



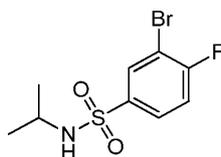
К раствору 3-бром-N-метил-4-[(1R)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (210 мг, 438,30 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (346,11 мг, 876,59 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (50,65 мг, 43,83 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 27%-47%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (pH доводили до 9) и подвергали экстракции с помощью

EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (97,37 мг, 253,24 мкмоль, выход 57,8%, чистота 100,0%, [α]^{25,1}_D = -119,014 (MeOH, c=0,093 г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,44 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,94 (q, J=4,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,52 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,76 (s 3H), 2,32 (d, J=5,0 Гц 3H), 1,83 (q, J=7,1 Гц, 2H), 0,95 (t, J=7,3 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 407,3 [M+Na]⁺.

I-46.

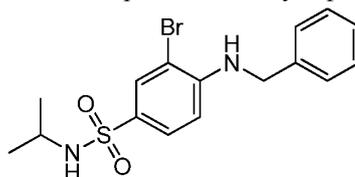


Стадия 1. 3-Бром-4-фтор-N-изопропилбензолсульфонамид.



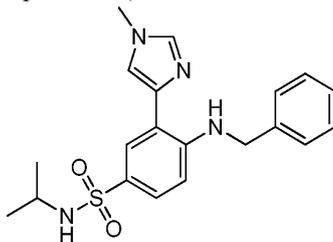
К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (1,2 г, 3,51 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (1,81 г, 14,04 ммоль, 2,45 мл, 4 экв.) и пропан-2-амин (207,47 мг, 3,51 ммоль, 301,56 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,56) с получением 3-бром-4-фтор-N-изопропилбензолсульфонамида (0,9 г, 2,95 ммоль, выход 83,9%, чистота 96,9%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,12 (dd, J=2,3, 6,3 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J=2,3, 4,4, 8,5 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,41 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 1,13 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 297,9 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-(Бензиламино)-3-бром-N-изопропилбензолсульфонамид.



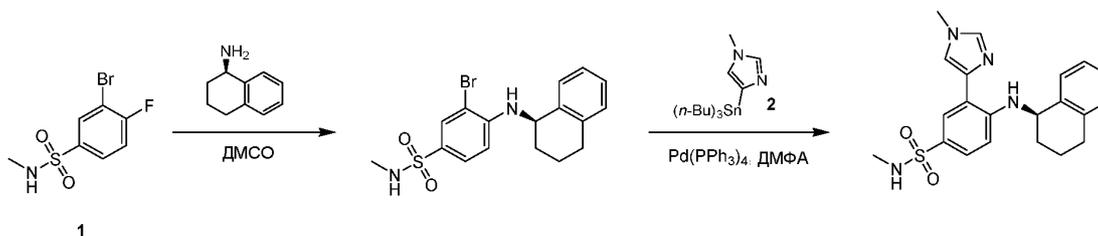
К раствору 3-бром-4-фтор-N-изопропилбензолсульфонамида (200 мг, 654,92 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли фенилметанамин (140,35 мг, 1,31 ммоль, 142,78 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,43) с получением 4-(бензиламино)-3-бром-N-изопропилбензолсульфонамида (220 мг, 514,78 мкмоль, выход 78,6%, чистота 89,6%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,86 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,53 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,26 (td, J=6,6, 13,1 Гц, 1H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 385,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. 4-(бензиламино)-N-изопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил) бензолсульфонамид.

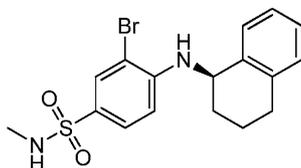


К раствору 4-(бензиламино)-3-бром-N-изопропилбензолсульфонамида (150 мг, 348,29 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (287,26 мг, 696,58 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20,12 мг, 17,41 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; V%: 44%-74%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 4-(бензиламино)-N-изопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (47,35 мг, 123,15 мкмоль, выход 35,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,83 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,67 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,79 (s 3H), 1,01 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-47.

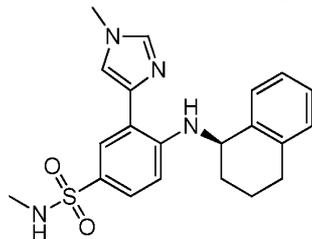


Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[(1R)-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (200 мг, 745,98 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли (1R)-тетралин-1-амин (219,64 мг, 1,49 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc =3/1, R_f =0,6) свидетельствовала об образовании нового пятна и о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ EtOAc =от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc =3/1, R_f =0,6) с получением 3-бром-N-метил-4-[(1R)-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 303,56 мкмоль, выход 40,7%, чистота 60,0%) в виде белого твердого вещества. ЭР-ЖХМС m/z 395,1, 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

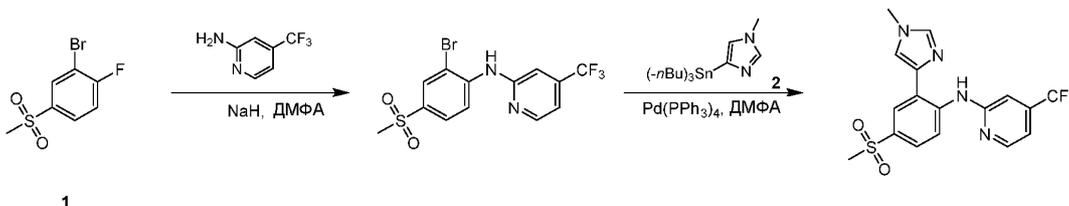
Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[(1R)-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамид.



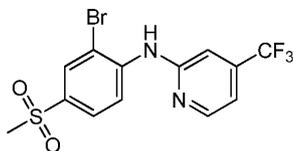
К раствору 3-бром-N-метил-4-[(1R)-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 265,61 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (98,58 мг, 265,61 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30,69 мг, 26,56 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали экстракции

с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (56,15 мг, 141,61 мкмоль, выход 53,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,08 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,44 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,11 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 4,85 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,69 (s 3H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,39 (d, J=5,1 Гц 3H), 2,01 (d, J=4,9 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 397,2 [M+H]⁺.

I-48.

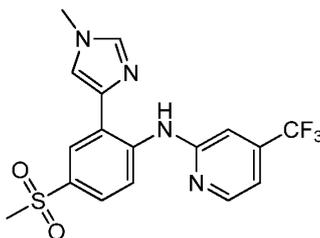


Стадия 1. N-(2-Бром-4-метилсульфонилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.



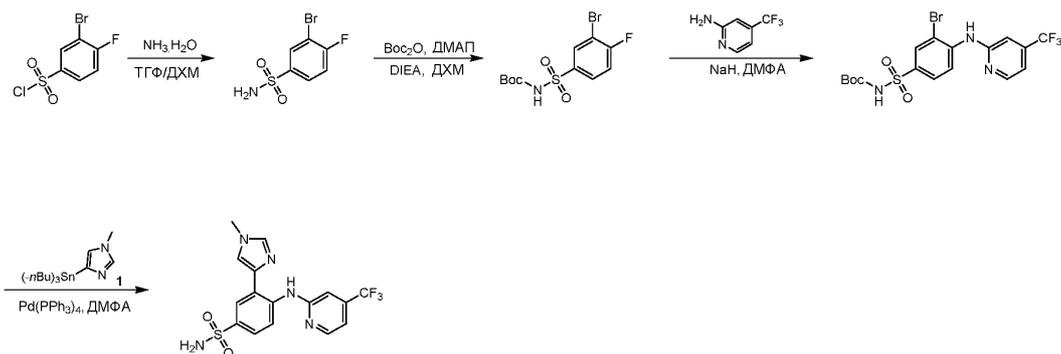
К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (121,70 мг, 750,73 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (90,08 мг, 2,25 ммоль, чистота 60%, 3,0 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 2-бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензол (200 мг, 750,73 мкмоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,75) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,75) с получением N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (230 мг, 552,89 мкмоль, выход 73,7%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,66 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=1,9, 8,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,07 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 395,0, 397,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин.

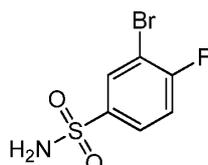


К раствору N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (210 мг, 531,38 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (419,62 мг, 1,06 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (61,40 мг, 53,14 мкмоль, 0,1 экв.), и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 15% раствором KF (15 мл), обрабатывали водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,32) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃-H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 39%-69%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-[2-(1-метилимидазол-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (57,7 мг, 145,57 мкмоль, выход 27,4%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,25 (s, 1H), 8,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,43 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=2,2, 8,9 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,81 (s 3H), 3,06 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 397,1 [M+H]⁺.

I-49.

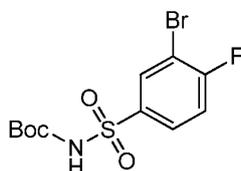


Стадия 1. 3-Бром-4-фторбензолсульфонамид.



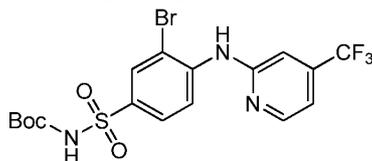
К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (1,0 г, 3,11 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл) и ДХМ (10 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,17 г, 9,32 ммоль, 1,28 мл, 28%, 3 экв.) по каплям при 0°C , и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,42$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Растворитель концентрировали, смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл×2). Органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3-бром-4-фторбензолсульфонамида (785 мг, 2,94 ммоль, выход 94,4%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,12 (dd, $J=2,3, 6,4$ Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,60 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,54 (s, 2H).

Стадия 2. трет-Бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонилкарбамат.



К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонамида (400 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DMAP (18,27 мг, 149,56 мкмоль, 0,1 экв.), Et_3N (227,01 мг, 2,24 ммоль, 312,25 мкл, 1,5 экв.) и Boc_2O (391,70 мг, 1,79 ммоль, 412,31 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,78$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл×2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,78$) с получением трет-бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонилкарбамата (71,0 мг, 200,46 мкмоль, выход 13,4%, чистота 100,0%) в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,33 (dd, $J=2,3, 6,3$ Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,22 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 1,47 (s, 9H).

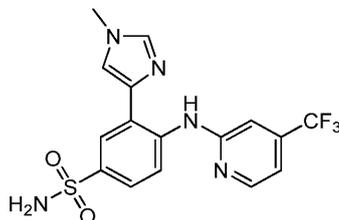
Стадия 3. трет-Бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонилкарбамат.



К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (32,04 мг, 197,63 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (23,71 мг, 592,90 мкмоль, чистота 60%, 3 экв.) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли трет-бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонилкарбамат (70 г, 197,63 мкмоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,78$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь медленно выливали в воду (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

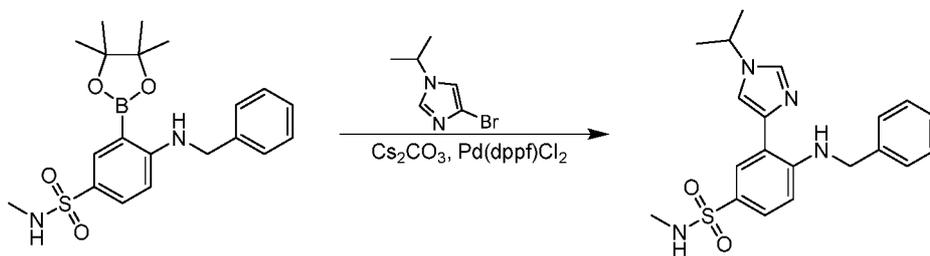
концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,78$) с получением трет-бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонилкарбамата (75 мг, 123,92 мкмоль, выход 62,7%, чистота 82,0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,54 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,50-8,45 (m, 1H), 8,29 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 1,50 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 496,0, 498,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-(1-Метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

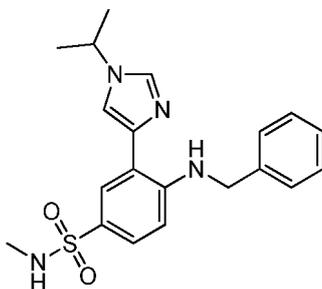


К раствору трет-бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонилкарбамата (70 мг, 115,66 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (91,33 мг, 231,31 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,36 мг, 11,57 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили 15% раствором KF (15 мл), обрабатывали водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc=0/1) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 34%-64%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 3-(1-метилимид азол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (10,19 мг, 24,82 мкмоль, выход 21,5%, чистота 96,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=2,3, 8,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,82 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 398,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-50.



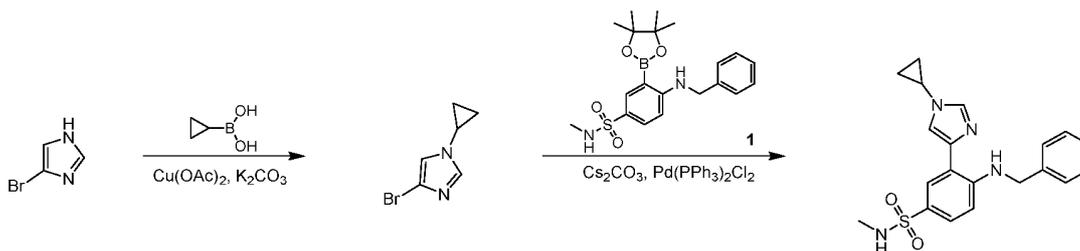
Стадия 1. 4-(Бензиламино)-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-метилбензолсульфонамид.



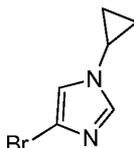
4-(Бензиламино)-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид (150 мг, 372,84 мкмоль, 1 экв.), 4-бром-1-изопропилимидазол (70,49 мг, 372,84 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (364,44 мг, 1,12 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (27,28 мг, 37,28 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в микроволновую трубку в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) и 3 раза барботировали N_2 . Герметично закрытую пробирку нагревали при воздействии микроволнового излучения при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением 4-(бензиламино)-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-метилбензолсульфонамида (20 мг, 51,67 мкмоль, выход 13,9%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 9,30 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,95 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 6,69

(d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,34 (d, $J=5,1$ Гц 3H), 1,46 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 385,3 $[M+H]^+$.

I-51.

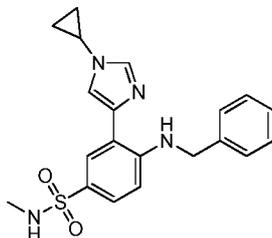


Стадия 1. 4-Бром-1-циклопропилимидазол.



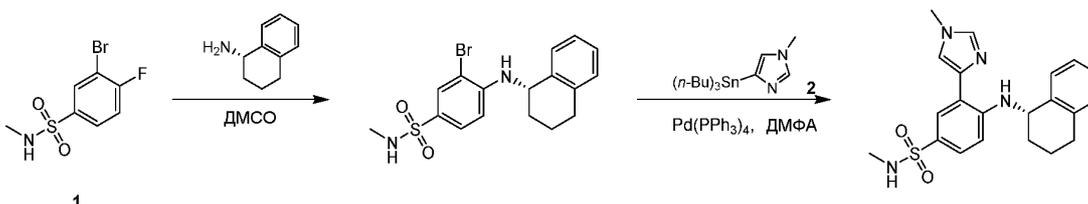
К раствору 4-бром-1H-имидазола (3 г, 20,41 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) добавляли 2-(2-пиридил)пиридин (3,19 г, 20,41 ммоль, 1 экв.), $Cu(OAc)_2$ (3,71 г, 20,41 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (5,64 г, 40,82 ммоль, 2 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (2,98 г, 34,70 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $20^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 12%-42%, 10 мин) с получением 4-бром-1-циклопропилимидазола (800 мг, 4,19 ммоль, выход 20,5%, чистота 98,0%) в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 7,69 (s, 1H), 7,35 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 1,01-0,85 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 187,0, 189,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-(Бензиламино)-3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-метилбензолсульфонамид

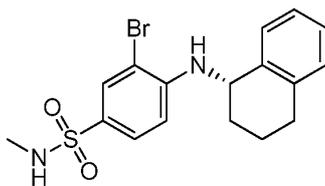


4-(Бензиламино)-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 497,12 мкмоль, 1 экв.), 4-бром-1-циклопропилимидазол (92,98 мг, 497,12 мкмоль, 1 экв.), Cs_2CO_3 (485,92 мг, 1,49 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (34,89 мг, 49,71 мкмоль, 0,1 экв.) помещали в микроволновую трубку в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) и 3 раза барботировали N_2 . Герметично закрытую пробирку нагревали при воздействии микроволнового излучения при $100^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением 4-(бензиламино)-3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-метилбензолсульфонамида (22,61 мг, 57,05 мкмоль, выход 11,5%, чистота 96,5%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 9,13 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,69 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,60 (tt, $J=3,8, 7,3$ Гц, 1H), 2,35 (d, $J=2,9$ Гц 3H), 1,09-1,03 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 383,1 $[M+H]^+$.

I-52.

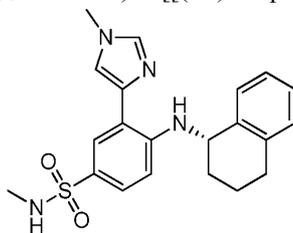


Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[[*(1S)*-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамид.



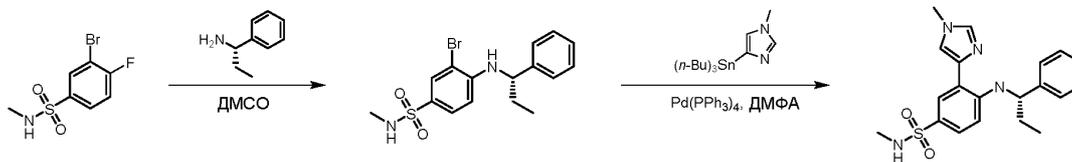
К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли *(1S)*-тетралин-1-амин (165 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=2/1, $R_f=0,50$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (5 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=2/1, $R_f=0,50$) с получением 3-бром-N-метил-4-[[*(1S)*-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (350 мг, 619,76 мкмоль, выход 55,4%, чистота 70,0%) в виде черно-коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 7,78 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,01 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,94-4,82 (m, 1H), 2,89-2,65 (m, 2H), 2,43 (d, $J=4,7$ Гц 3H), 2,38 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H).

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(1S)*-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамид.

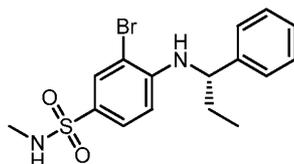


Смесь 3-бром-N-метил-4-[[*(1S)*-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (240 мг, 424,98 мкмоль, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (325,75 мг, 848,72 мкмоль, 2 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50 мг, 43,27 мкмоль, $1,02 \times 10^{-1}$ экв.) в ДМФА (7 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120°C в течение 30 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Ximate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 41%-71%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[*(1S)*-тетралин-1-ил]амино]бензолсульфонамида (38,3 мг, 96,59 мкмоль, выход 22,7%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{25,7}_D = +15,777$ (MeOH, $c=0,052$ г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,08 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,00 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,90-4,80 (m, 1H), 3,68 (s 3H), 2,84-2,67 (m, 2H), 2,39 (d, $J=5,1$ Гц 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-53.



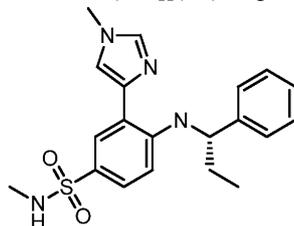
Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[[*(1S)*-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (200 мг, 745,98 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (1,5 мл) добавляли *(1S)*-1-фенилпропан-1-амин (150 мг, 1,11 ммоль, 159,57 мкл, 1,49 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 57%-77%, 9 мин) с получением 3-бром-N-метил-4-[[*(1S)*-1-

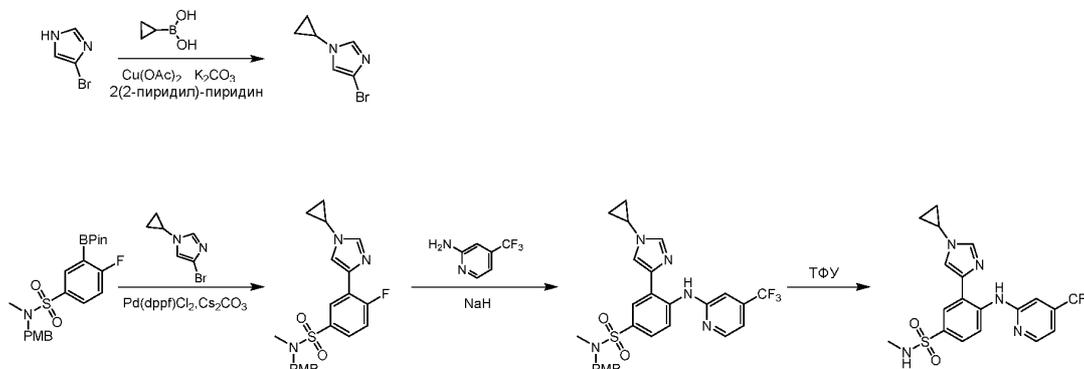
фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (130 мг, 336,17 мкмоль, выход 45,1%, чистота 99,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,91 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=2,0$, 8,6 Гц, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,41 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,33 (q, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,17 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,60 (d, $J=5,5$ Гц 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,4$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 385,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамид.

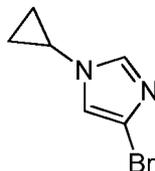


К раствору 3-бром-N-метил-4-[[[(1S)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (100 мг, 258,28 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 мг, 25,96 мкмоль, $1,01 \times 10^{-1}$ экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (100 мг, 255,96 мкмоль, $9,91 \times 10^{-1}$ экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 30%-50%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-фенилпропил]амино]бензолсульфонамида (24,46 мг, 62,21 мкмоль, выход 24,1%, чистота 99,7%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25,0} = +111,1$ (MeOH, $c=0,045$ г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,44 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,94 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,52 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,76 (s 3H), 2,31 (d, $J=5,5$ Гц 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 385,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-54.

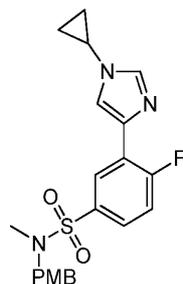


Стадия 1. 4-Бром-1-циклопропилимидазол.



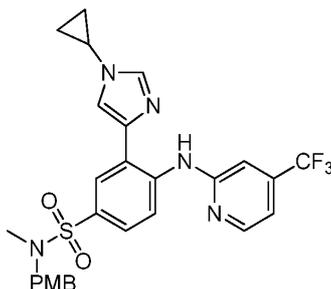
К раствору 4-бром-1H-имидазола (1 г, 6,80 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (30 мл) добавляли 2-(2-пиридил)пиридин (1,06 г, 6,80 ммоль, 1 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,24 г, 6,80 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (1,88 г, 13,61 ммоль, 2 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (993,55 мг, 11,57 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 13%-43%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 4-бром-1-циклопропилимидазола (190 мг, 839,09 мкмоль, выход 12,3%, чистота 82,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 0,99-0,82 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 187,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



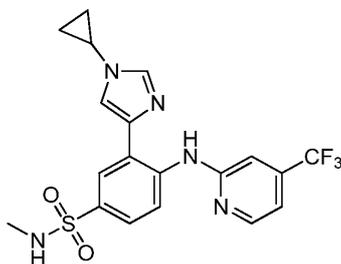
К раствору 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (500 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (39,92 мг, 54,56 мкмоль, 0,05 экв.), Cs₂CO₃ (711,04 мг, 2,18 ммоль, 2 экв.) и 4-бром-1-циклопропилимидазол (208,25 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.). Смесь дегазировали и три раза продували N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,23) с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (160 мг, 385,10 мкмоль, выход 35,3%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,62 (dd, J=2,4, 7,0 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,52 (dd, J=1,1, 4,1 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,60 (s 3H), 1,12-0,98 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 416,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



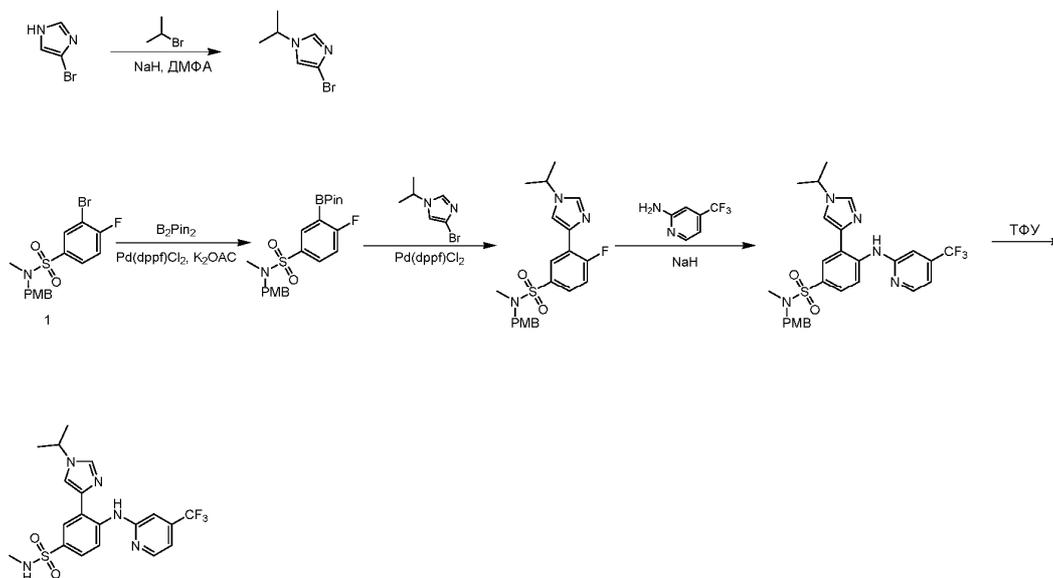
К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (117,05 мг, 722,06 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (72,20 мг, 1,81 ммоль, чистота 60%, 5 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (150 мг, 361,03 мкмоль, 1 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (40 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,43) с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (260 мг, 326,41 мкмоль, выход 90,4%, чистота 70,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,15 (s, 1H), 8,91 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, J=5,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s 3H), 3,46 (t, J=3,7, 7,2 Гц, 1H), 2,58 (s 3H), 1,13-1,06 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 558,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

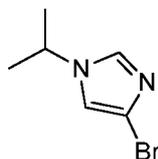


К раствору 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 251,08 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,6 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 46%-76%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (27,74 мг, 61,58 мкмоль, выход 24,5%, чистота 97,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,08 (s, 1H), 8,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,11 -8,03 (m, 2H), 7,90 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (q, J=4,8 Гц, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 3,71-3,59 (m, 1H), 2,43 (d, J=4,9 Гц 3H), 1,11-0,97 (m, 4H); ЭР-ЖХМС m/z 438,2 [M+H]⁺.

I-55.

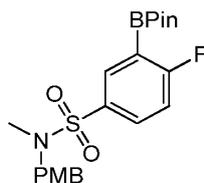


Стадия 1. 4-Бром-1-изопропилимидазол.



К раствору 4-бром-1H-имидазола (3 г, 20,41 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (979,68 мг, 24,49 ммоль, 60%, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли 2-бромпропан (2,76 г, 22,45 ммоль, 2,11 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250×50 мм×7 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; V%: 12%-52%, 12 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 4-бром-1-изопропилимидазола (1,3 г, 6,79 ммоль, выход 33,2%, чистота 98,7%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,62 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,9 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 189,1, 192,1 [M+H]⁺.

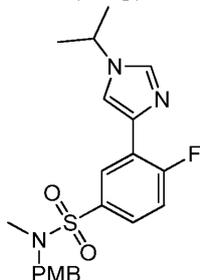
Стадия 2. 4-Фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (1 г, 2,32 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,77 г, 6,95 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли KOAc (682,51 мг, 6,95 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (84,81 мг, 115,90 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помо-

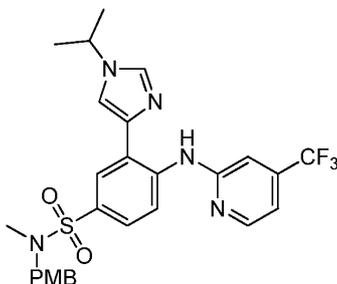
шью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали путем перекристаллизации из ПЭ (100 мл) при 25°C с получением 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (800 мг, 1,75 ммоль, выход 75,3%, чистота 95,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,24 (dd, J=2,4, 5,3 Гц, 1H), 7,91 (ddd, J=2,4, 5,0, 8,6 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

Стадия 3. 4-Фтор-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



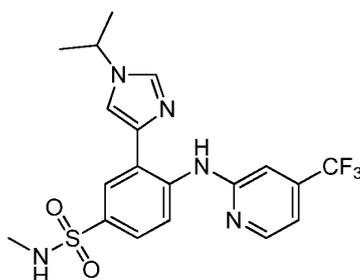
К раствору 4-бром-1-изопропилимидазола (200 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (718,27 мг, 1,57 ммоль, 1,5 экв.) и Cs₂CO₃ (680,96 мг, 2,09 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (76,46 мг, 104,50 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,32) с получением 4-фтор-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 625,87 мкмоль, выход 59,8%, чистота 87,1%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,48 (dd, J=2,3, 7,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,41 (dd, J=8,6, 10,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 4,54 (spt, J=6,7 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,77 (s 3H), 2,61 (s 3H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 418,4 [M+H]⁺.

Стадия 4. 3-(1-Изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



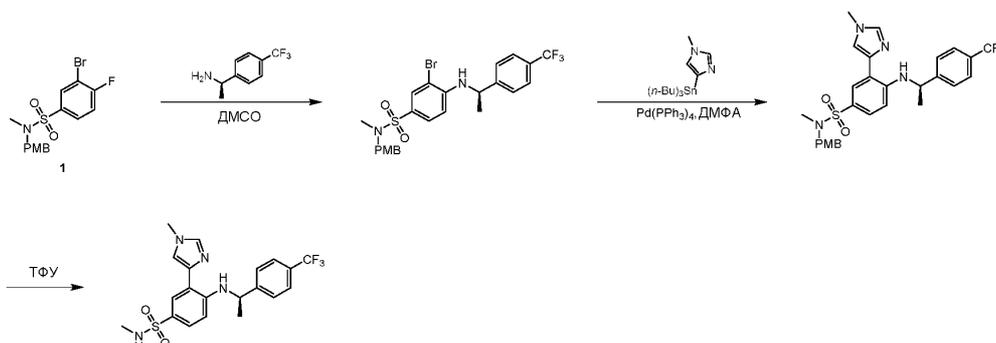
К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (405,85 мг, 2,50 ммоль, 4 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaNH (200,28 мг, 5,01 ммоль, 60%, 8 экв.) и 4-фтор-3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (300 мг, 625,87 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,14) с получением 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (430 мг, 603,81 мкмоль, выход 96,4%, чистота 78,5%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,13-4,12 (m, 2H), 3,77 (s 3H), 2,60 (s 3H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 560,6 [M+H]⁺.

Стадия 5. 3-(1-Изопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

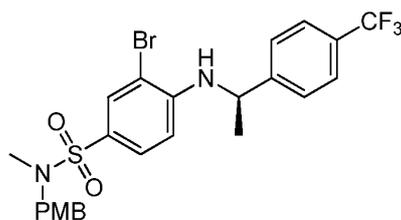


К раствору 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (430 мг, 603,81 мкмоль, чистота 78,58%, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (10,41 г, 91,27 ммоль, 6,76 мл, 151,16 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 54%-69%, 14 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (100,52 мг, 228,74 мкмоль, выход 37,8%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12,34 (s, 1H), 8,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,25 (q, J=5,0 Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 2,43 (d, J=5,0 Гц 3H), 1,49 (d, J=6,7 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 440,1 [M+H]⁺.

I-56.

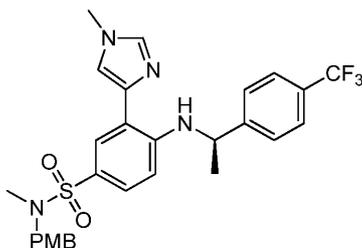


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1(R)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамид.



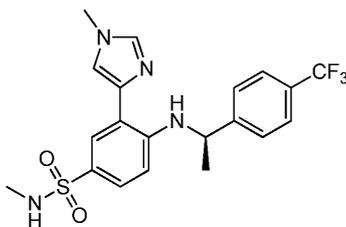
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 695,43 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли (1R)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанамин (144,71 мг, 764,97 мкмоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), pH доводили до 9-10 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, затем смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,35) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1(R)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (140 мг, 220,52 мкмоль, выход 31,7%, чистота 87,8%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,78 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,22 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,87 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,9 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 557,1, 559,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[[4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1(R)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамид.



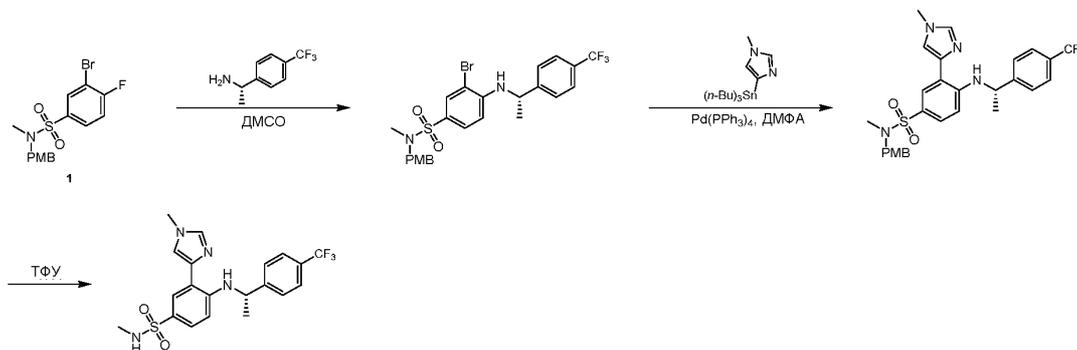
К перемешиваемому раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (110 мг, 173,26 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (136,82 мг, 346,52 мкмоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (10,01 мг, 8,66 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,45) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (60 мг, 95,92 мкмоль, выход 55,4%, чистота 89,3%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,20 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,37 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,79 (d, J=3,2 Гц, 6H), 2,53-2,48 (m, 3H), 1,65 (d, J=6,7 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 559,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамид.

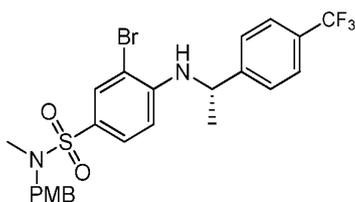


К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (60 мг, 95,92 мкмоль, чистота 89,3%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 140,81 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), затем подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (19,66 мг, 44,84 мкмоль, выход 46,8%, чистота 100,0%, [α]_D^{21,9} = -152,0 (MeOH, c=0,025 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,22 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,68 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,09 (q, J=5,5 Гц, 1H), 3,80 (s 3H), 2,60 (d, J=5,6 Гц 3H), 1,64 (d, J=6,8 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,2 [M+H]⁺.

I-57.

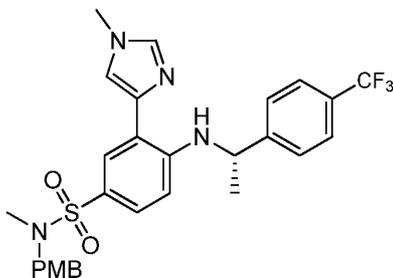


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(4-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамид.



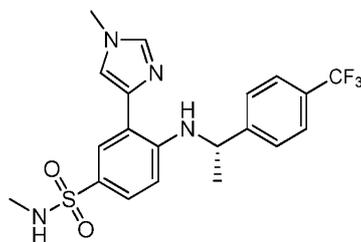
К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 772,70 мкмоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли DIEA (199,73 мг, 1,55 ммоль, 269,17 мкл, 2 экв.) и (1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанамин (174,35 мг, 772,70 мкмоль, 1 экв., HCl). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), pH доводили до 9-10 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, и смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,35) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 121,13 мкмоль, выход 15,8%, чистота 84,4%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,78 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,49 (dd, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,22 (d, J=7,0 Гц, 1H), 4,87 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,73 (s 3H), 2,42 (s 3H), 1,59 (d, J=6,9 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 557,1, 559,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 121,13 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (95,65 мг, 242,26 мкмоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (7,00 мг, 6,06 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), затем подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,45) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 89,51 мкмоль, выход 73,9%, чистота 100,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,22 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,37 (dd, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (quin, J=6,4 Гц, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 6H), 2,54-2,46 (m, 3H), 1,65 (d, J=6,7 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 559,2 [M+H]⁺.

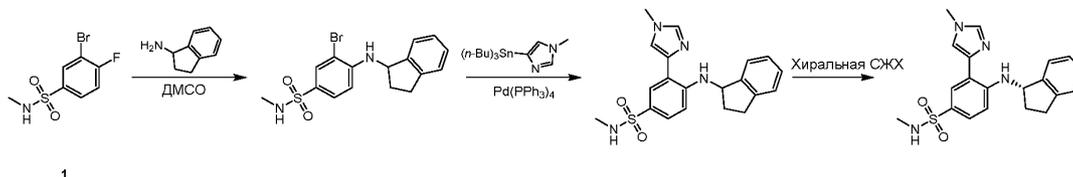
Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамид.



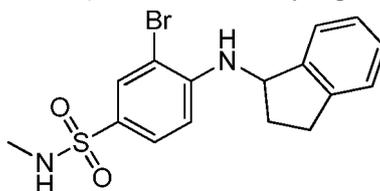
К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1S]-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 89,51 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 150,89 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), затем подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ

NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (12,90 мг, 29,42 мкмоль, выход 32,9%, чистота 100,0%, $[\alpha]_{\text{D}}^{21,9} = +34,8$ (MeOH, $c=0,023$ г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,22 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,68 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,08 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,80 (s 3H), 2,60 (d, $J=5,6$ Гц 3H), 1,64 (d, $J=6,8$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-58 и I-59.

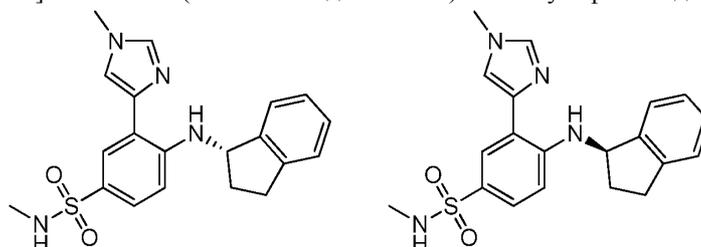


Стадия 1. 3-Бром-4-(индан-1-иламино)-N-метилбензолсульфонамид.



Смесь 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 962,32 мкмоль, 1 экв.), индан-1-амина (256,34 мг, 1,92 ммоль, 246,48 мкл, 2 экв.) в ДМСО (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при 140°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=5/1, $R_f=0,46$) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 3-бром-4-(индан-1-иламино)-N-метилбензолсульфонамида (140 мг, 367,18 мкмоль, выход 64,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,96 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=3,9$ Гц, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 6,88 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,27 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 381,3, 383,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

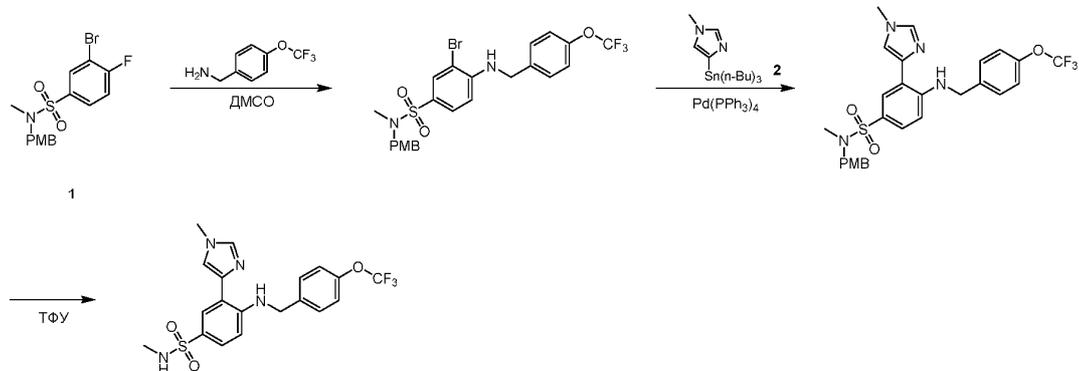
Стадия 2. 4-[[[(1S)-Индан-1-ил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид и 4-[[[(1R)-индан-1-ил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



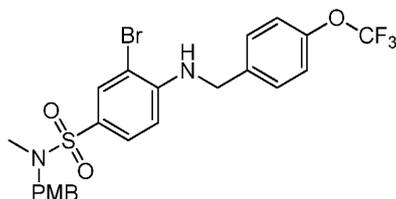
К раствору 3-бром-4-(индан-1-иламино)-N-метилбензолсульфонамида (115 мг, 301,61 мкмоль, 100%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (416,80 мг, 1,06 ммоль, 94%, 3,5 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34,85 мг, 30,16 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм \times 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ /EtOH]; В%: 50%-50%) и затем подвергали лиофилизации с получением

продукта, который отделяли посредством СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 50%-50%) с получением пика 1 (2,745) и пика 2 (3,263). Фракцию, соответствующую пику 1, очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-[[[(1S)-индан-1-ил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (13,44 мг, 35,14 мкмоль, выход 11,6%, чистота 100,0%, СЖХ: R_f=2,745, э.и.=100%, [α]^{19,6}_D=+30,43 (MeOH, c=0,046 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,15 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,33-7,17 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,69 (s 3H), 2,97 (s, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,38 (d, J=5,1 Гц 3H), 1,87-1,74 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 383,1 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и подвергали лиофилизации с получением 4-[[[(1R)-индан-1-ил]амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (23,24 мг, 60,76 мкмоль, выход 20,1%, чистота 100,0%, СЖХ: R_f=3,263, э.и.=100%, [α]^{19,7}_D=-42,55 (MeOH, c=0,047 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,15 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,33-7,19 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,16 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,70 (s 3H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,39 (d, J=5,1 Гц 3H), 1,84-1,73 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 383,1 [M+H]⁺.

I-60.

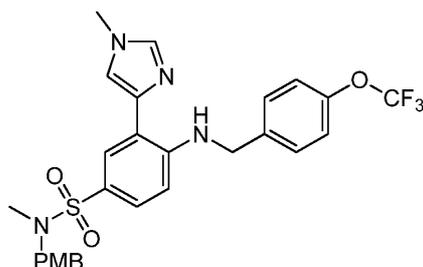


Стадия 1. 3-Бром-N-(4-метоксибензил)-N-метил-4-((4-(трифторметокси)бензил)амино)бензолсульфонамид.



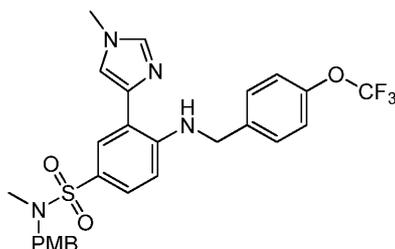
Раствор [4-(трифторметокси)фенил]метанамина (280,63 мг, 1,47 ммоль, 224,50 мкл, 2 экв.) и 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 734,06 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 10/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,5) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (340 мг, 547,02 мкмоль, выход 74,5%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,92 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,7, 8,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,24 (t, J=9,0 Гц, 4H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,61-6,60 (m, 1H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,50 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,57 (s 3H).

Стадия 2. N-(4-Метоксибензил)-N-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)амино)бензолсульфонамид.



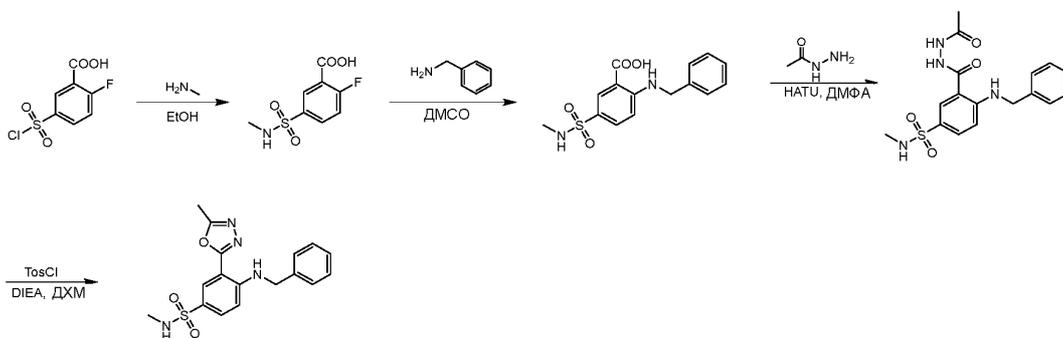
К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[4-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (340 мг, 547,02 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (431,97 мг, 1,09 ммоль, чистота 94%, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (40,03 мг, 54,70 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3), промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 5/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=5/1, R_f=0,3) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (260 мг, 440,61 мкмоль, выход 80,6%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,39 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,44 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 561,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметокси)бензил)амино)бензолсульфонамид.

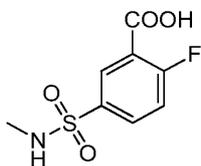


Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (90 мг, 152,52 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) и ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 88,56 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (25,45 мг, 57,78 мкмоль, выход 37,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,24 (t, J=5,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 6,99 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,57 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,75 (s 3H), 2,36 (d, J=5,1 Гц 3H). ЭР-ЖХМС m/z 441,2 [M+H]⁺.

I-61.

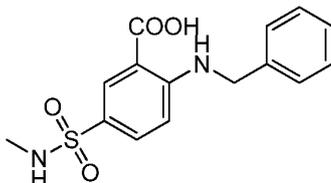


Стадия 1. 2-Фтор-5-(метилсульфамойл)бензойная кислота.



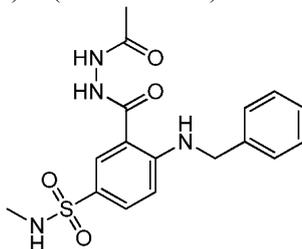
К раствору 5-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (4,50 г, 18,86 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли метанамин (4,44 г, 47,15 ммоль, 10 мл, чистота 33%, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. ТСХ (EtOAc, $R_f=0,15$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. pH смеси доводили до 3-4 с помощью 1 н. HCl, смесь разбавляли водой (200 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензойной кислоты (3,9 г, 15,05 ммоль, выход 79,8%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,73 (s, 1H), 8,24 (dd, $J=2,5, 6,8$ Гц, 1H), 7,99 (ddd, $J=2,3, 4,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,62 (q, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,55 (dd, $J=8,8, 10,4$ Гц, 1H), 2,40 (d, $J=4,7$ Гц 3H).

Стадия 2. 2-(Бензиламино)-5-(метилсульфамоил)бензойная кислота.



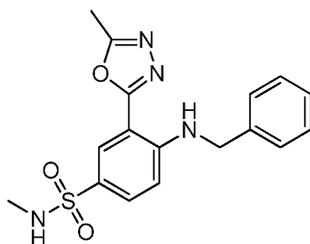
К раствору 2-фтор-5-(метилсульфамоил)бензойной кислоты (3,9 г, 15,05 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (60 мл) добавляли фенил метанамин (1,94 г, 18,06 ммоль, 1,97 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (500 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (500 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, в который добавляли ПЭ/ЭА (2/1, 250 мл) и перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали, промывали ПЭ (50 мл) с получением 2-(бензиламино)-5-(метилсульфамоил)бензойной кислоты (4,8 г, 14,68 ммоль, выход 97,6%, чистота 98,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,15 (q, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J=5,1$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 320,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 3-(Ацетамидокарбамоил)-4-(бензиламино)-N-метилбензолсульфонамид.



К раствору 2-(бензиламино)-5-(метилсульфамоил)бензойной кислоты (1 г, 3,06 ммоль, чистота 98%, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли ацетогидразид (271,94 мг, 3,67 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (1,19 г, 9,18 ммоль, 1,60 мл, 3 экв.) и NATU (2,09 г, 5,51 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (250 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 3/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, $R_f=0,32$) с получением 3-(ацетамидокарбамоил)-4-(бензиламино)-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 1,20 ммоль, выход 39,1%, чистота 90,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,46 (s, 1H), 8,48-8,38 (m, 2H), 8,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=2,0, 9,0$ Гц, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,62 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,17 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,52 (d, $J=5,5$ Гц 3H), 2,03 (s, 3H).

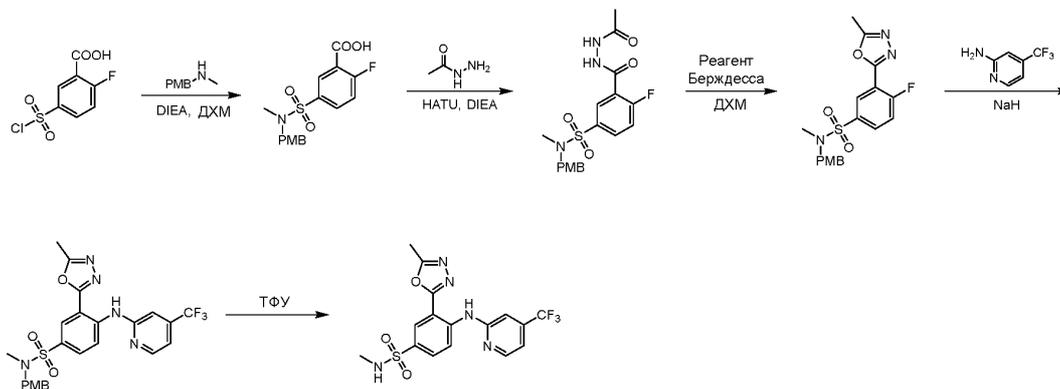
Стадия 4. 4-(Бензиламино)-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамид.



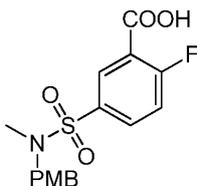
К раствору 3-(ацетамидокарбамоил)-4-(бензиламино)-N-метилбензолсульфонамида (100 мг, 239,09 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли TosCl (68,37 мг, 358,63 мкмоль, 1,5 экв.) и

DIEA (92,70 мг, 717,27 мкмоль, 124,9, 3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $15^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (100 мг), к которому добавляли MeOH (10 мл) и перемешивали при $15^\circ C$ в течение 12 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество собирали, промывали MeOH (5 мл \times 2) и сушили при пониженном давлении с получением 4-(бензиламино)-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамида (40,67 мг, 112,68 мкмоль, выход 47,1%, чистота 99,3%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,42 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=2,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,01 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,68 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,63 (s 3H), 2,37 (d, $J=5,0$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 359,1 $[M+H]^+$.

I-62.

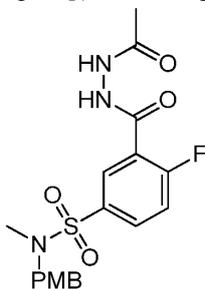


Стадия 1. 2-Фтор-5-[(4-метоксифенил)метил-метил-метилсульфамоил]бензойная кислота.



К раствору 5-хлорсульфонил-2-фторбензойной кислоты (2 г, 8,38 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (5,42 г, 41,91 ммоль, 7,30 мл, 5 экв.) и 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамин (1,58 г, 10,48 ммоль, 1,25 экв.) при $-78^\circ C$. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $-78^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь гасили HCl (1 M, 50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил-метил-метилсульфамоил]бензойной кислоты (2,2 г, 4,98 ммоль, выход 59,4%, чистота 80,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,55 (dd, $J=2,4, 6,5$ Гц, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,42 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,87 (s 3H), 2,70 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 376,0 $[M+Na]^+$.

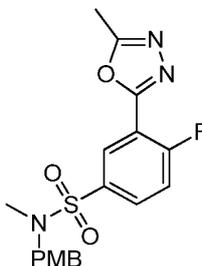
Стадия 2. 3-(Ацетамидокарбамоил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



К раствору 2-фтор-5-[(4-метоксифенил)метил-метил-метилсульфамоил]бензойной кислоты (400 мг, 905,58 мкмоль, 80%, 1 экв.) и ацетогидразида (335,43 мг, 4,53 ммоль, 5 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (351,11 мг, 2,72 ммоль, 473,20 мкл, 3 экв.) и HATU (619,79 мг, 1,63 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 0,5 ч. Смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции EtOAc (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=от 100/1 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH=10/1, $R_f=0,42$) с получением 3-(ацетамидокарбамоил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (350 мг, 692,42 мкмоль, выход 76,5%, чистота 81,0%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,29 (s, 1H), 8,58 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,22 (d,

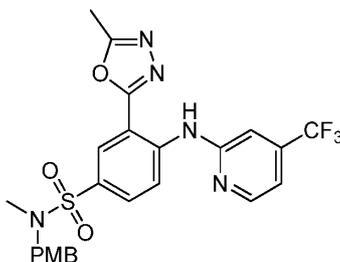
$J=8,6$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,63 (s 3H), 2,17 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 410,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-Фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамид.



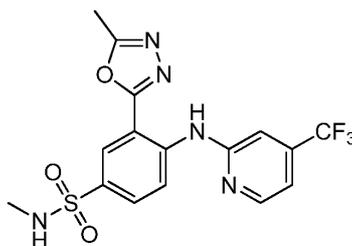
3-(Ацетиамидокарбамоил)-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (300 мг, 593,51 мкмоль, 81%, 1 экв.) и реагент Берджесса (565,74 мг, 2,37 ммоль, 4 экв.) помещали в микроволновую трубку в ДХМ (3 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали при 90°C в течение 3 ч при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамида (200 мг, 398,55 мкмоль, выход 67,2%, чистота 78,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,49 (dd, $J=2,3$, 6,7 Гц, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,44 (t, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,80 (s 3H), 2,69 (s 3H), 2,66 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 392,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (129,22 мг, 797,11 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (47,82 мг, 1,20 ммоль, 60%, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. К указанной выше смеси добавляли 4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензолсульфонамид (200 мг, 398,55 мкмоль, 78%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=0/1, $R_f=0,32$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовались два новых пятна. Смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 277,40 мкмоль, выход 69,6%, чистота 74,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 11,07 (s, 1H), 9,22 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,38 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=2,2$, 9,2 Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц 3H), 7,15 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,89-6,86 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,71 (s 3H), 2,63 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 534,1 $[M+H]^+$.

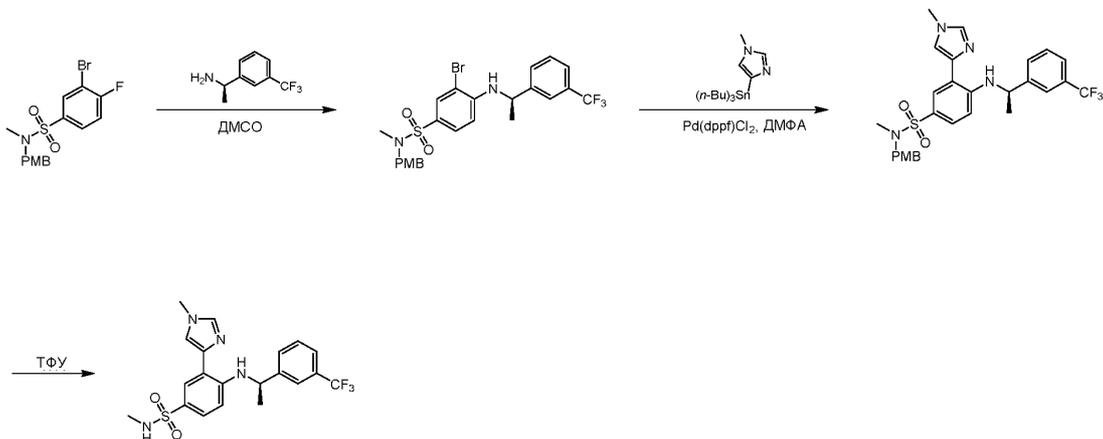
Стадия 5. N-Метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



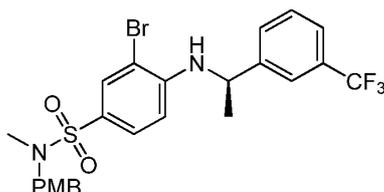
Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (180 мг, 249,66 мкмоль, 74%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (2,05 г, 17,99 ммоль, 1,33 мл, 72,06 экв.) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу

промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela Du-gaShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) + 10 мМ NH_4HCO_3]-ACN]; В%: 48%-68%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (94,9 мг, 217,87 мкмоль, выход 87,3%, чистота 94,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 11,05 (s, 1H), 9,19 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,52 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=2,3, 9,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-63.

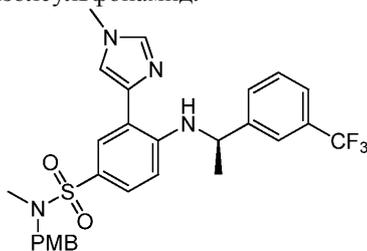


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]бензолсульфонамид.



Смесь 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (250 мг, 611,72 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.), (1R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этанамин (145 мг, 642,62 мкмоль, 1,05 экв., HCl) и DIEA (80 мг, 618,99 мкмоль, 107,82 мкл, 1,01 экв.) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм×4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 74%-94%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]бензолсульфонамида (80 мг, 143,52 мкмоль, выход 23,5%, чистота 100,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,91 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 4H), 7,20 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,37 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,19 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,65 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (s 3H), 2,53 (s 3H), 1,67 (d, J=6,7 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 557,1, 559,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

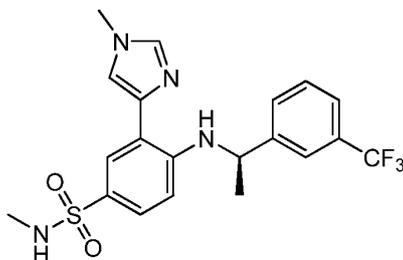
Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]бензолсульфонамид.



Смесь 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(1-[3-(трифторметил)фенил]этил)амино]бензолсульфонамида (70 мг, 125,58 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (140 мг, 371,17 мкмоль, чистота 98,4%, 2,96 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 мг, 13,67 мкмоль, $1,09 \times 10^{-1}$ экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc =1/1, R_f =0,14) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при

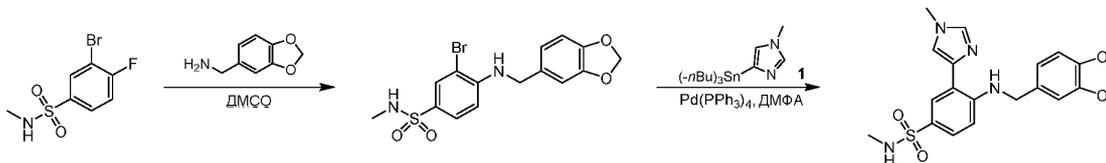
пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, $R_f=0,14$) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1(R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 87,72 мкмоль, выход 69,9%, чистота 98,0%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,20 (br s, 1H), 7,80 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,39 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (s 3H), 3,79 (s 3H), 2,50 (s 3H), 1,66 (d, $J=6,7$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 559,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1(R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамид.

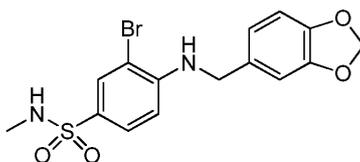


К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1(R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 87,72 мкмоль, чистота 98,0%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 76,99 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1(R)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]амино]бензолсульфонамида (18,57 мг, 41,37 мкмоль, выход 47,2%, чистота 97,7%, СЖХ: $R_t=4,154$, э.и.=100,000%, $[\alpha]^{20,6}_D=-168,00$ (MeOH, $c=0,100$ г/100 мл) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,83 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,37 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,80 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,61 (d, $J=6,7$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-64.

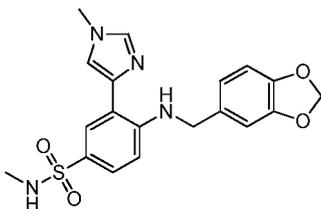


Стадия 1. 4-(1,3-Бензодиоксол-5-илметиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамид.



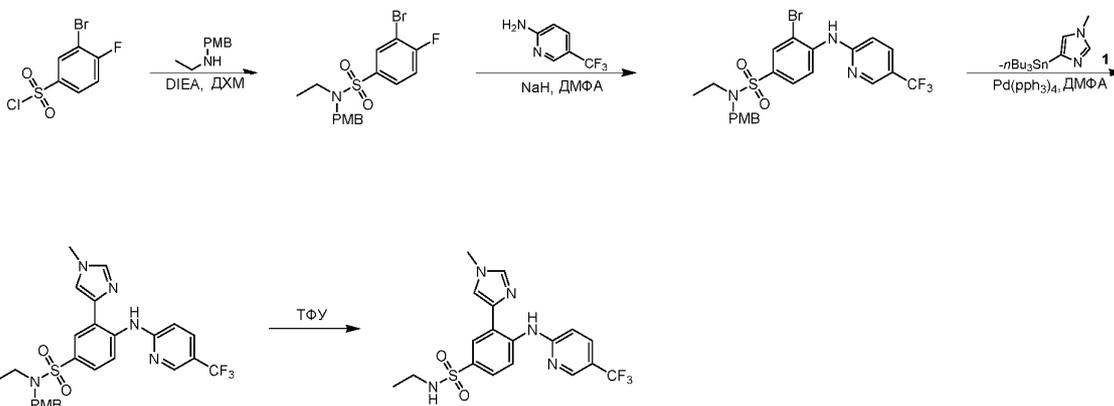
К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (600 мг, 2,24 ммоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли 1,3-бензодиоксол-5-илметанамин (676,59 мг, 4,48 ммоль, 559,16 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=2/1, $R_f=0,45$) с получением 4-(1,3-бензодиоксол-5-илметиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамида (890 мг, 2,17 ммоль, выход 96,9%, чистота 97,2%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 7,73 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,0, 8,7$ Гц, 1H), 7,14 (q, $J=5,0$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,71 (t, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,37 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,33 (d, $J=5,2$ Гц 3H).

Стадия 2. 4-(1,3-Бензодиоксол-5-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

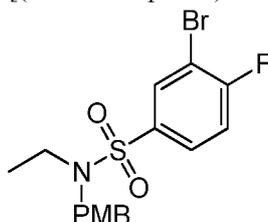


К раствору 4-(1,3-бензодиоксол-5-илметиламино)-3-бром-N-метилбензолсульфонамида (200 мг, 487,05 мкмоль, чистота 97,23%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (367,42 мг, 974,10 мкмоль, чистота 98,4%, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (35,64 мг, 48,71 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором KF (10 мл, 2 М) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Органический слой промывали водой (20 мл×2) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 30%-60%, 10 мин) с получением 4-(1,3-бензодиоксол-5-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 121,86 мкмоль, выход 25,0%, чистота 97,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,04 (t, J=5,1 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,62 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,44 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,15 (q, J=5,3 Гц, 1H), 3,77 (s 3H), 2,62 (d, J=5,6 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,2 [M+H]⁺.

I-65.

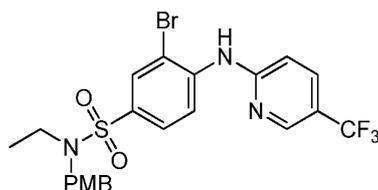


Стадия 1. 3-Бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамид.



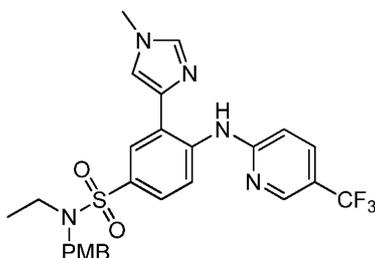
К раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (1,5 г, 5,48 ммоль, 1 экв.) и N-[(4-метоксифенил)метил]этанамин (1,13 г, 6,86 ммоль, 1,25 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (3,54 г, 27,42 ммоль, 4,78 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью водного раствора HCl (1 М), разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (10 мл×3). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли ПЭ (20 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч и фильтровали. Твердое вещество промывали ПЭ (30 мл×2), сушили под вакуумом с получением 3-бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамида (1,8 г, 4,39 ммоль, выход 80,1%, чистота 98,2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,09 (dd, J=2,3, 6,4 Гц, 1H), 7,92 (ddd, J=2,3, 4,6, 8,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,74 (s 3H), 3,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 0,86 (t, J=7,1 Гц 3H).

Стадия 2. 3-Бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



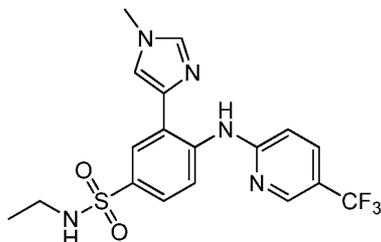
К раствору 5-(трифторметил)пиридин-2-амина (197,87 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (146,45 мг, 3,66 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 3-бром-N-этил-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]бензолсульфонамид (500 мг, 1,22 ммоль, чистота 98,2%, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=2/1, R_f=0,65) с получением 3-бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (670 мг, 1,20 ммоль, выход 98,3%, чистота 97,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,81 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 6,91 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,74 (s 3H), 3,13 (q, J=7,1 Гц, 2H), 0,86 (t, J=7,1 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 544,0, 546,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (400 мг, 716,41 мкмоль, чистота 97,5%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (810,65 мг, 2,15 ммоль, чистота 98,4%, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (52,42 мг, 71,64 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором KF (5 мл, 2 M) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Органические слои промывали водой (10 мл×2) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, R_f=0,45) с получением N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (350 мг, 637,03 мкмоль, выход 88,9%, чистота 99,3%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 12,47 (s, 1H), 8,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,67 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,73 (s 3H), 3,11 (q, J=7,1 Гц, 2H), 0,84 (t, J=7,1 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 546,6 [M+H]⁺.

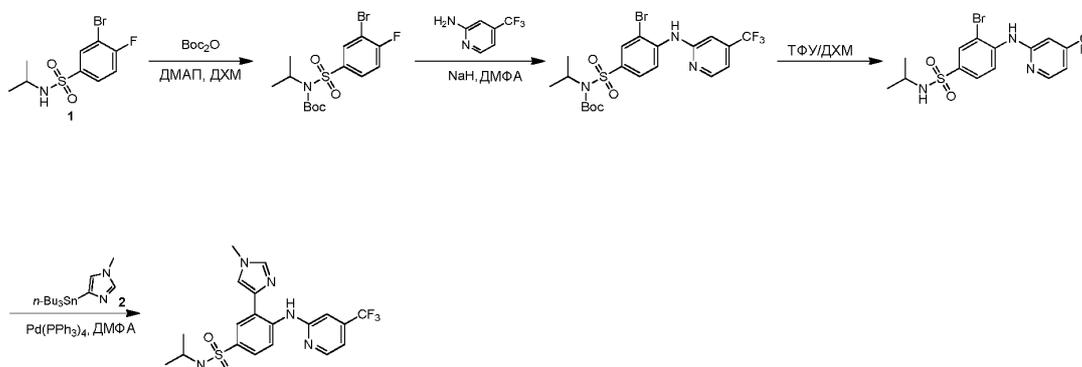
Стадия 4. N-Этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



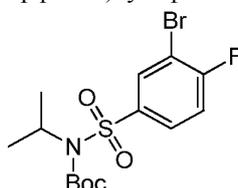
К раствору N-этил-N-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 366,59 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-этил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (34,87 мг, 81,23 мкмоль, выход 22,2%, чистота

99,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 12,25 (s, 1H), 8,69 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,40 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,78 (s 3H), 2,83-2,76 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,2$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-66.



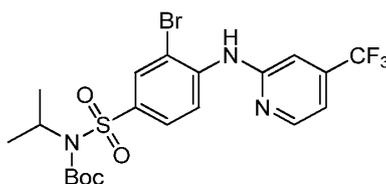
Стадия 1. трет-Бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонил-N-изопропилкарбамат.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-изопропилбензолсульфонамида (200 мг, 654,92 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ДМАП (240,03 мг, 1,96 ммоль, 3 экв.) и трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (214,40 мг, 982,39 мкмоль, 225,69 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3).

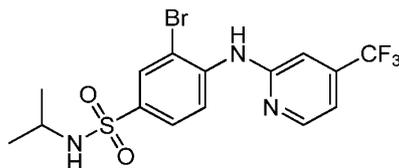
Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,49$) с получением трет-бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонил-N-изопропилкарбамата (250 мг, 605,14 мкмоль, выход 92,4%, чистота 95,9%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,19 (dd, $J=2,4, 6,3$ Гц, 1H), 7,93 (ddd, $J=2,3, 4,4, 8,7$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,74 (td, $J=6,9, 13,7$ Гц, 1H), 1,44 (d, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,40 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 340,0, 342,0 $[\text{M}-\text{t-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. трет-Бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонил-N-изопропилкарбамат.



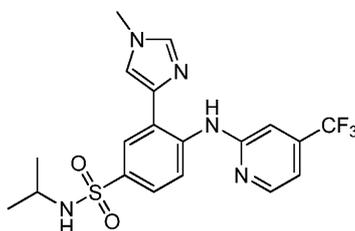
К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-амина (184,09 мг, 1,14 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (90,84 мг, 2,27 ммоль, 60%, 3 экв.) и трет-бутил-N-(3-бром-4-фторфенил)сульфонил-N-изопропилкарбамат (312,76 мг, 757,06 мкмоль, 95,9%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,49$) с получением трет-бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонил-N-изопропилкарбамат (200 мг, 275,31 мкмоль, выход 36,4%, чистота 74,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,61 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,50 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,82 (dd, $J=2,1, 8,9$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,76 (spt, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,43 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 538,0, 540,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 3-Бром-N-изопропил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



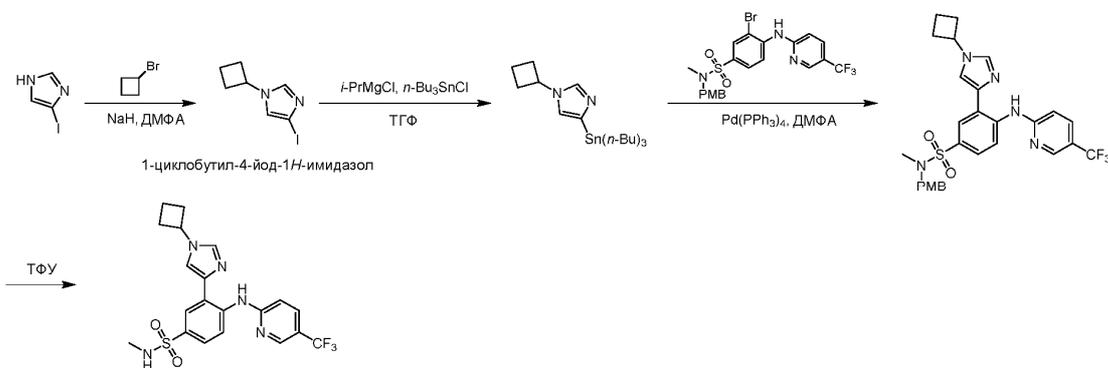
К раствору трет-бутил-N-[3-бром-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]фенил]сульфонил-N-изопропилкарбамата (200 мг, 371,49 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 72,71 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=5/1, R_f=0,68) с получением 3-бром-N-изопропил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (160 мг, 321,52 мкмоль, выход 86,6%, чистота 88,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,45-8,38 (m, 2H), 8,07 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,38 (td, J=6,6, 13,0 Гц, 1H), 1,07 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 439,7, 441,7 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Изопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

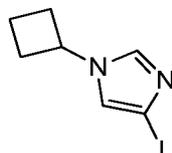


К раствору 3-бром-N-изопропил-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (160 мг, 321,52 мкмоль, 88,07%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (265,18 мг, 643,05 мкмоль, 90%, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (18,58 мг, 16,08 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и 3 раза продували N₂ и перемешивали при 130°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-изопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (34,32 мг, 78,10 мкмоль, выход 24,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,13 (s, 1H), 8,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,49 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 3H), 3,26 (qd, J=6,6, 13,3 Гц, 1H), 0,97 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 440,1 [M+H]⁺.

I-67.



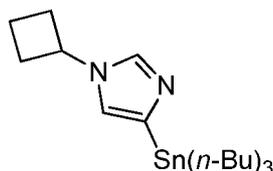
Стадия 1. 1-Циклобутил-4-йодимидазол.



К раствору бромциклобутана (1 г, 7,41 ммоль, 699,30 мкл, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH

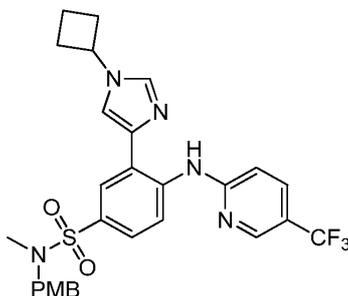
(325,89 мг, 8,15 ммоль, 123,45 мкл, чистота 60,0%, 1,1 экв.) при 15°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 4-йод-1H-имидазол (2,87 г, 14,81 ммоль, 2,01 мл, 2 экв.), и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой (20 мл), и реакционную смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 5/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, R_f=0,65) с получением 1-циклобутил-4-йодимидазола (939 мг, 3,41 ммоль, выход 46,0%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,41 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (t, J=8,4 Гц, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,33 (dt, J=2,7, 9,8 Гц, 2H), 1,93-1,88 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 249,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Трибутил-(1-циклобутилимидазол-4-ил)станнан.



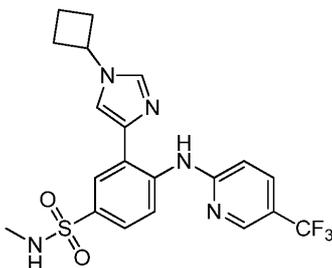
К раствору 1-циклобутил-4-йодимидазола (555,56 мг, 2,02 ммоль, чистота 90,0%, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли хлор(изопропил)магний (2 М, 3,02 мл, 3 экв.) в атмосфере N₂ при -10°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -10°C в течение 1 ч. Добавляли трибутил(хлор)станнан (3,69 г, 11,34 ммоль, 3,05 мл, 5,62 экв.). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 10°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора KF (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением трибутил-(1-циклобутилимидазол-4-ил)станнана (1 г, 1,22 ммоль, выход 60,3%, чистота 54,9%) в виде желтого масла. ЭР-ЖХМС m/z 412,9 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(1-Циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-N-(4-метоксифенил)-N-метил-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (140 мг, 250,77 мкмоль, чистота 95,0%, 1 экв.) и трибутил-(1-циклобутилимидазол-4-ил)станнана (300 мг, 364,78 мкмоль, чистота 50,0%, 1,45 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (18,35 мг, 25,08 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 5/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, R_f=0,42) с получением 3-(1-циклобутилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (60 мг, 98,67 мкмоль, выход 39,3%, чистота 94,0%) в виде желтого твердого вещества. ЭР-ЖХМС m/z 572,2 [M+H]⁺.

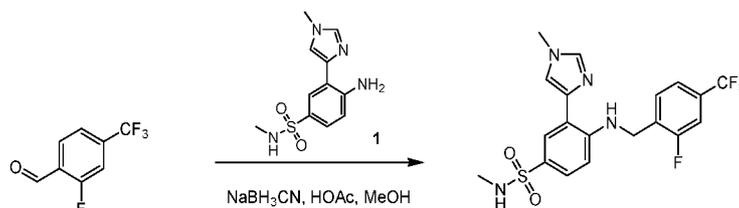
Стадия 4. 3-(1-Циклобутилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



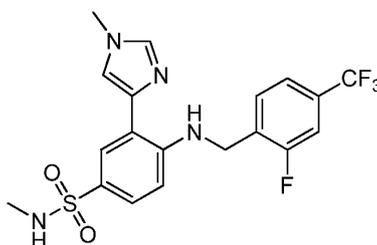
К раствору 3-(1-циклобутилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-

2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (60 мг, 98,67 мкмоль, чистота 94,0%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 136,89 экв.). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин) с получением 3-(1-циклобутилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (19,78 мг, 42,94 мкмоль, выход 43,5%, чистота 98,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,23 (s, 1H), 8,89 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,67 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,19 (d, J=5,1 Гц, 1H), 2,66 (d, J=5,6 Гц 3H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H). ЭР-ЖХМС m/z 452,0 [M+H]⁺.

I-68.

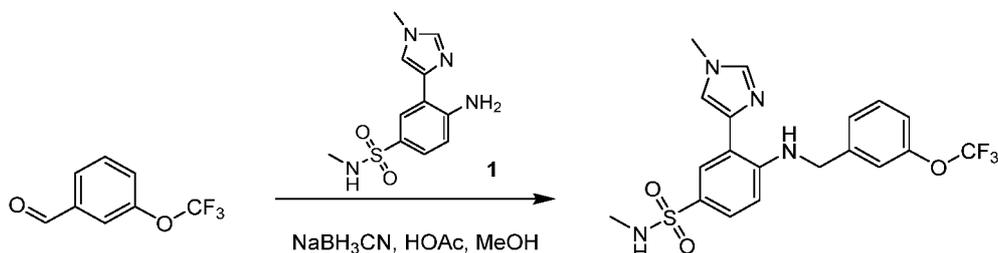


Стадия 1. 4-[[2-Фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

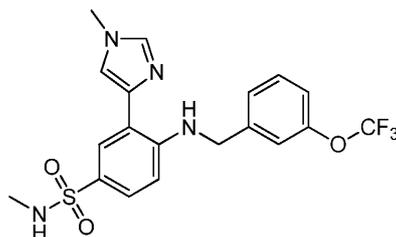


К раствору 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида (60 мг, 312,32 мкмоль, 1 экв.) и HOAc (18,76 мг, 312,32 мкмоль, 17,86 мкл, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид (100 мг, 337,94 мкмоль, чистота 90,0%, 1,08 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (98,13 мг, 1,56 ммоль, 5 экв.), и полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) с получением 4-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метиламино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (18,58 мг, 42,00 мкмоль, выход 13,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,27 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, J=3,1 Гц, 2H), 6,55 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,65 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,28 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,78 (s 3H), 2,63 (d, J=5,5 Гц 3H). ЭР-ЖХМС m/z 443,2 [M+H]⁺.

I-69.



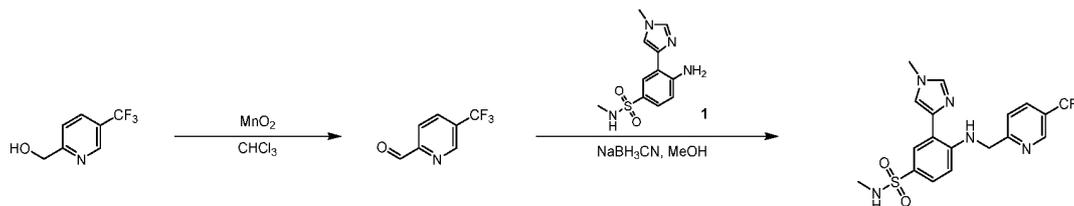
Стадия 1. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметокси)фенил]метиламино] бензолсульфонамид.



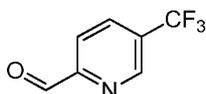
Раствор 3-(трифторметокси)бензальдегида (45,00 мг, 236,69 мкмоль, 1,40 экв.), HOAc (10,15 мг,

168,97 мкмоль, 9,66 мкл, 1 экв.) и 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, чистота 90,0%, 1 экв.) в MeOH (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (53,09 мг, 844,85 мкмоль, 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин) с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметокси)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (36,59 мг, 83,08 мкмоль, выход 49,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,23 (t, J=5,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,14 (q, J=5,5 Гц, 1H), 3,78 (s 3H), 2,63 (d, J=5,6 Гц 3H). ЭР-ЖХМС m/z 441,2 [M+H]⁺.

I-70.

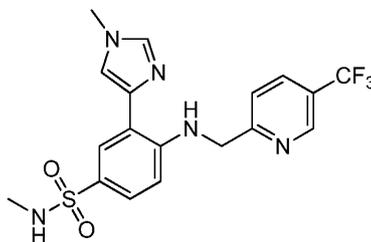


Стадия 1. 5-(Трифторметил)пиридин-2-карбальдегид.



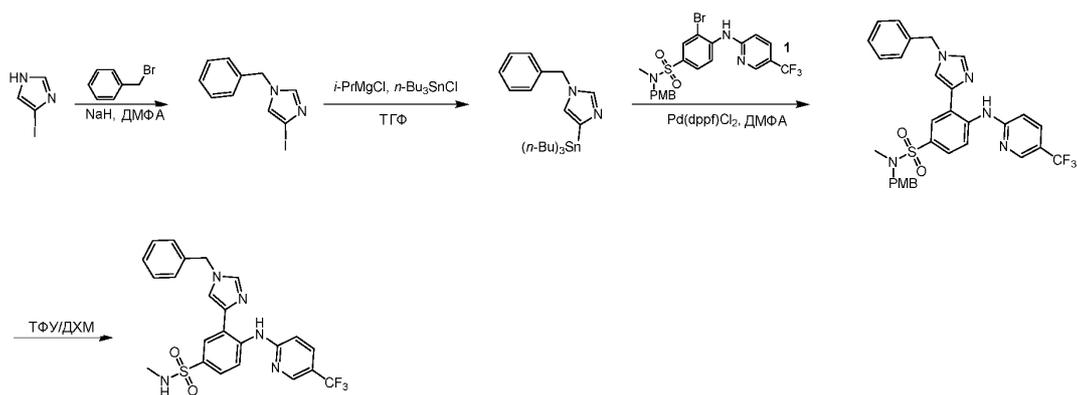
К раствору [5-(трифторметил)-2-пиридил]метанола (150 мг, 846,87 мкмоль, 1 экв.) в CHCl₃ (2 мл) добавляли MnO₂ (588,99 мг, 6,77 ммоль, 8 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc=1/1, R_f=0,4) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (60 мг, 274,12 мкмоль, выход 32,4%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 10,14 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,11 (d, J=17,7 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 176,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метиламино]бензолсульфонамид.

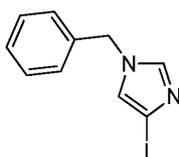


К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 5-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегид (36,99 мг, 168,97 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.). После добавления смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Добавляли NaBH₃CN (10,62 мг, 168,97 мкмоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метиламино]бензолсульфонамида (16,22 мг, 37,97 мкмоль, выход 22,5%, чистота 99,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,38 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=4,3 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,75 (d, J=5,3 Гц, 2H), 3,76 (s 3H), 2,36 (d, J=4,7 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,2 [M+H]⁺.

I-71.

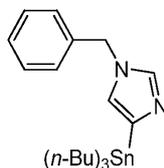


Стадия 1. 1-Бензил-4-йодимидазол.



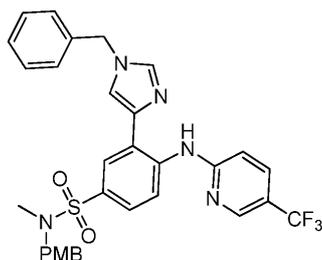
К раствору 4-йод-1H-имидазола (3,3 г, 17,01 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (1,02 г, 25,52 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $0^\circ C$ в течение 1 ч. К смеси добавляли бромметилбензол (2,91 г, 17,01 ммоль, 2,02 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $75^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (300 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (300 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,47$) с получением 1-бензил-4-йодимидазола (3 г, 10,03 ммоль, выход 59,0%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,43 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,08 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 285,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (1-Бензилимидазол-4-ил)-трибутилстаннан.



К раствору 1-бензил-4-йодимидазола (300 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли *i*-PrMgCl (2 М, 580,79 мкл, 1,1 экв.) по каплям в атмосфере N_2 при $-10^\circ C$. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $-10^\circ C$ в течение 2 ч. Добавляли трибутил(хлор)станнан (378,10 мг, 1,16 ммоль, 312,48 мкл, 1,1 экв.) в атмосфере N_2 при $-10^\circ C$. Смесь медленно нагревали до $20^\circ C$ и перемешивали в атмосфере N_2 при $20^\circ C$ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1-бензилимидазол-4-ил)-трибутилстаннана (424 мг, 635,18 мкмоль, выход 60,2%, чистота 67,0%) в виде красного масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,46 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,07 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,27-1,23 (m, 6H), 1,04-0,87 (m, 6H), 0,85-0,80 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 477,2 $[M+H]^+$.

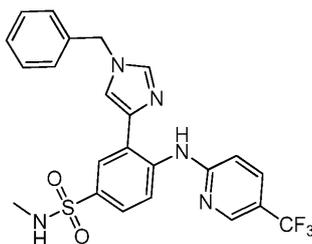
Стадия 3. 3-(1-Бензилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (100 мг, 169,70 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли (1-бензилимидазол-4-ил)-трибутилстаннан (203,90 мг, 305,45 мкмоль, чистота 67%, 1,8 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (12,42 мг, 16,97 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $100^\circ C$ в течение 5 ч. ТСХ

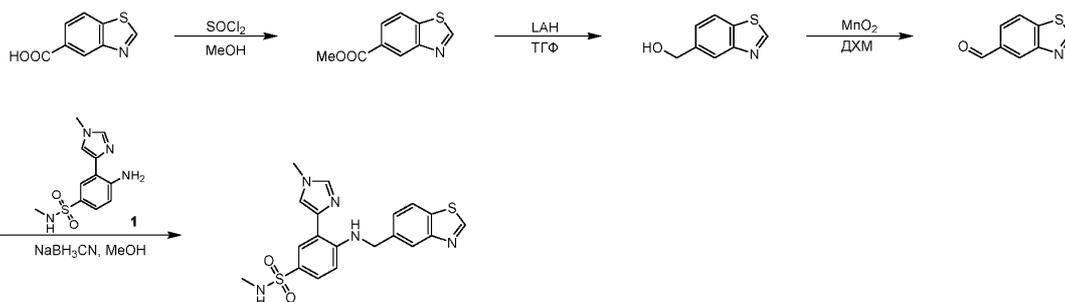
(ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,45$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,45$) с получением 3-(1-бензилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (75 мг, 98,74 мкмоль, выход 58,2%, чистота 80,0%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,26 (s, 1H), 8,94 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,91-6,83 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 608,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-(1-Бензилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

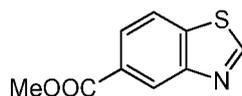


К раствору 3-(1-бензилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 92,2 мкмоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,20$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO_3 (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, $R_f=0,20$) с получением 3-(1-бензилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,22 мг, 31,22 мкмоль, выход 33,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,25 (s, 1H), 8,89 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77-7,61 (m, 3H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,24 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,32 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J=4,7$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-72.

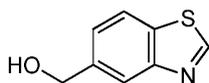


Стадия 1. Метил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилат.



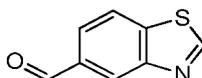
К раствору 1,3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты (120 мг, 669,66 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли SOCl_2 (398,35 мг, 3,35 ммоль, 242,89 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (120 мг, 565,15 мкмоль, выход 84,4%, чистота 91,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,53 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=1,4, 8,5$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 194,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 1,3-Бензотиазол-5-илметанол.



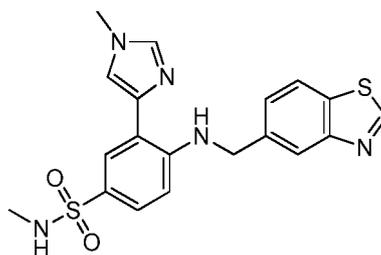
К раствору метил-1,3-бензотиазол-5-карбоксилата (120 мг, 565,15 мкмоль, 91%, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли LiAlH_4 (32,17 мг, 847,73 мкмоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин. ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,22$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовались два новых пятна. Реакционную смесь гасили путем добавления по очереди ТГФ (6 мл), H_2O (0,04 мл), 15% раствора NaOH (0,04 мл) и H_2O (0,12 мл) при 0°C и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,22$) с получением 1,3-бензотиазол-5-илметанола (50 мг, 275,40 мкмоль, выход 48,7%, чистота 91,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,84 (t, $J=6,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 166,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 1,3-Бензотиазол-5-карбальдегид.



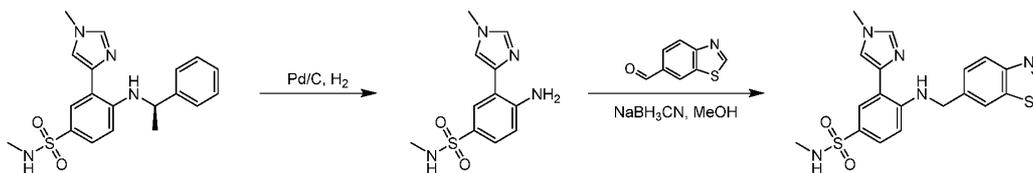
К раствору 1,3-бензотиазол-5-илметанола (50 мг, 275,40 мкмоль, 91%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли MnO_2 (239,43 мг, 2,75 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3-бензотиазол-5-карбальдегида (35 мг, 214,47 мкмоль, выход 77,9%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,19 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,62 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 163,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 4-(1,3-Бензотиазол-5-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

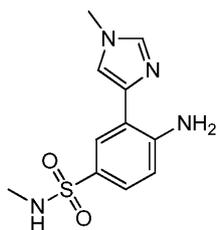


К раствору 1,3-бензотиазол-5-карбальдегида (35 мг, 195,16 мкмоль, 91%, 1 экв.) и 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (75,08 мг, 253,71 мкмоль, чистота 90%, 1,3 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли HOAc (11,72 мг, 195,16 мкмоль, 11,16 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (61,32 мг, 975,82 мкмоль, 5 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (коллонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 28%-58%, 10 мин) с последующей лиофилизацией с получением 4-(1,3-бензотиазол-5-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (21,36 мг, 51,65 мкмоль, выход 26,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,38 (s, 1H), 9,32 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,70 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 6,98 (q, $J=4,7$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,75 (s 3H), 2,36-2,33 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-73.

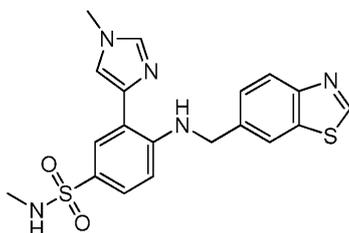


Стадия 1. 4-Амино-N-метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



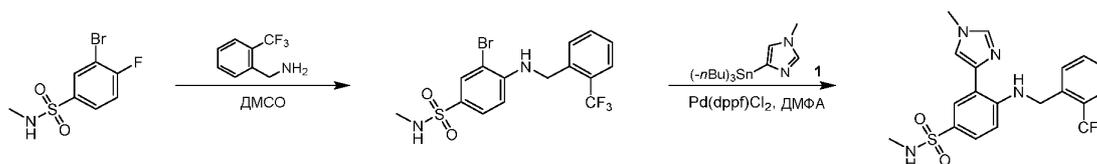
К раствору N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[[(1R)-1-фенилэтил]амино]бензолсульфонамида (3,7 г, 8,99 ммоль, чистота 90%, 1 экв.) в MeOH (350 мл) добавляли Pd/C (0,8 г, чистота 10%). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм (примерно 345 кПа)) в течение 28 ч. ТСХ (EtOAc, R_f=0,06) свидетельствовала о том, что исходное вещество оставалось и образовывался целевой продукт. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 5/1 до 0/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, R_f=0,06) с получением 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (1,0 г, 3,38 ммоль, выход 37,6%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,85 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,26 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,81-3,71 (m, 3H), 2,63 (d, J=5,4 Гц 3H).

Стадия 2. 4-(1,3-Бензотиазол-6-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

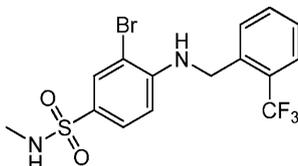


Раствор 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.), 1,3-бензотиазол-6-карбальдегида (30 мг, 183,83 мкмоль, 1,09 экв.) в MeOH (3 мл) и AcOH (0,1 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Добавляли NaBH₃CN (55 мг, 875,21 мкмоль, 5,18 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 26%-56%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением 4-(1,3-бензотиазол-6-илметиламино)-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (24,57 мг, 59,42 мкмоль, выход 35,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 9,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s 3H), 2,49 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 414,2 [M+H]⁺.

I-74.



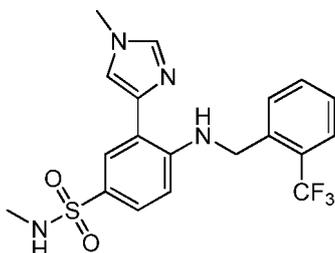
Стадия 1. 3-Бром-N-метил-4-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (400 мг, 1,49 ммоль, чистота 100,0%, 1 экв.) в ДМСО (3 мл) добавляли [2-(трифторметил)фенил]метанамин (522,64 мг, 2,98 ммоль, 418,11 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=2/1, R_f=0,55) с получением 3-бром-N-метил-4-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (570 мг, 942,71 мкмоль, выход 63,2%, чистота 70,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,79 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,18 (q,

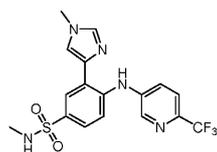
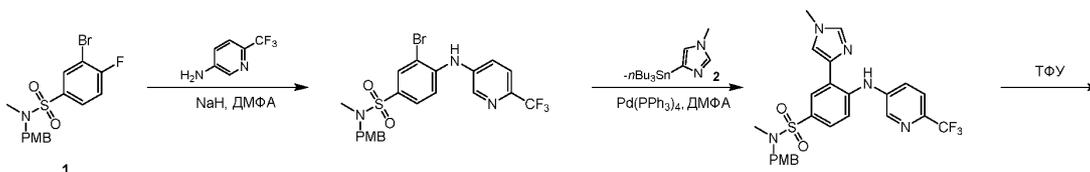
$J=4,9$ Гц, 1H), 6,85 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,35 (d, $J=5,1$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 423,0, 425,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамид.

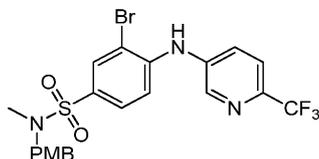


К раствору 3-бром-N-метил-4-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (300 мг, 496,16 мкмоль, чистота 70%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (561,43 мг, 1,49 ммоль, чистота 98,4%, 3 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (36,30 мг, 49,62 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при $130^\circ C$ в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором KF (10 мл, 2 M) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Органический слой промывали водой (10 мл×2) и соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[2-(трифторметил)фенил]метиламино]бензолсульфонамида (60 мг, 141,36 мкмоль, выход 28,5%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 9,29 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,01 (q, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,36 (d, $J=5,3$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 425,2 $[M+H]^+$.

I-75.



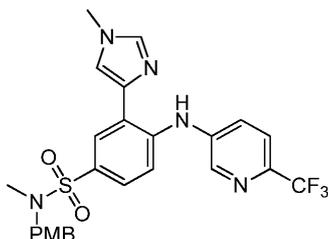
Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 6-(трифторметил)пиридин-3-амина (178,50 мг, 1,10 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (117,44 мг, 2,94 ммоль, чистота 60%, 4 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 0,5 ч. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (300 мг, 734,06 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.). Смесь перемешивали при $20^\circ C$ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭтОAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЭтОAc=3/1, $R_f=0,43$) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамида (350 мг, 593,94 мкмоль, выход 80,9%, чистота 90,0%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,62 (s, 1H), 8,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 7,66 (dd, $J=1,8, 8,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,80 (s 3H), 2,62 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,1 $[M+H]^+$.

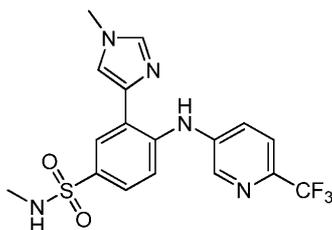
Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-

пиридил]амино]бензолсульфонамид.



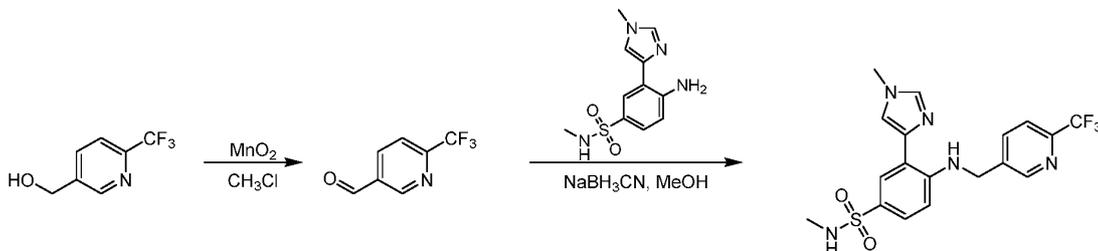
К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамида (350 мг, 593,94 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (448,05 мг, 1,19 ммоль, чистота 98,4%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (21,73 мг, 29,70 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и три раза продували N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора KF (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/2, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, R_f=0,51) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамида (380 мг, 569,77 мкмоль, выход 95,9%, чистота 79,7%) в виде черно-коричневой смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 11,06 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,24 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (d, J=3,9 Гц, 6H), 2,52 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

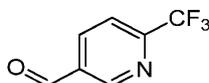


К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамида (380 мг, 569,77 мкмоль, чистота 79,7%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (797,00 мкл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]амино]бензолсульфонамида (51,27 мг, 123,63 мкмоль, выход 21,7%, чистота 99,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,20 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,24 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,81 (s 3H), 2,70 (d, J=5,6 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,1 [M+H]⁺.

I-76.



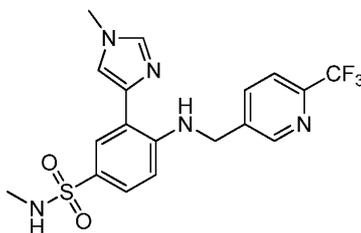
Стадия 1. 6-(Трифторметил)никотинальдегид.



К раствору [6-(трифторметил)-3-пиридил]метанола (50 мг, 282,29 мкмоль, 1 экв.) в СНCl₃ (3 мл) добавляли MnO₂ (134,98 мг, 1,55 ммоль, 5,5 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 6-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегида (40 мг, 228,43

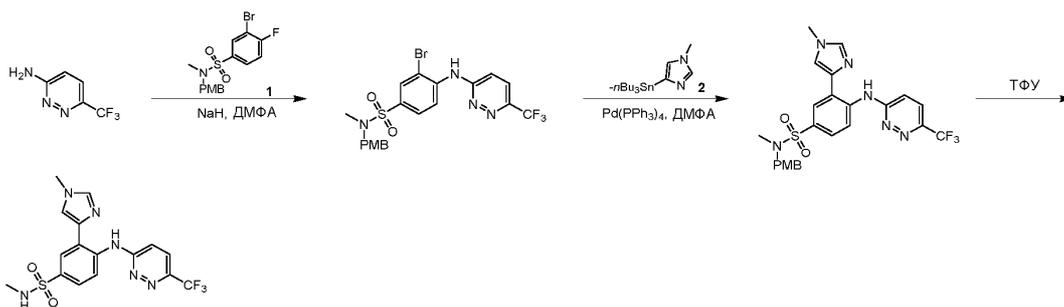
мкмоль, выход 80,9%, чистота 100,0%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,23 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,90 (d, $J=8,2$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 176,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)амино)бензолсульфонамид.

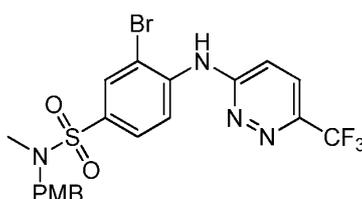


К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (50 мг, 168,97 мкмоль, чистота 90%, 0,74 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли 6-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегид (40 мг, 228,43 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) и каплю AcOH при 20°C. Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 20°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (71,78 мг, 1,14 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 11 ч. Смесь гасили H_2O (1 мл) и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 28%-58%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]метиламино]бензолсульфонамида (20,38 мг, 47,90 мкмоль, выход 20,9%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 9,35 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,18 (q, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,77 (s 3H), 2,62 (d, $J=5,4$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-77.

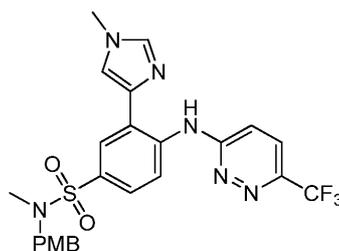


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамид.



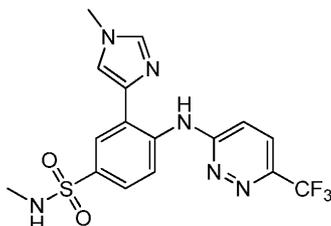
К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)пиридазин-3-амина (100 мг, 613,12 мкмоль, 94,81 мкл, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (73,86 мг, 1,85 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 20°C в течение 45 мин. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (250 мг, 615,58 мкмоль, чистота 95,6%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,20$) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамида (300 мг, 536,37 мкмоль, выход 87,1%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,71 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (dd, $J=2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,3$ Гц 3H), 6,88 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,64 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 531,0, 533,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамид.



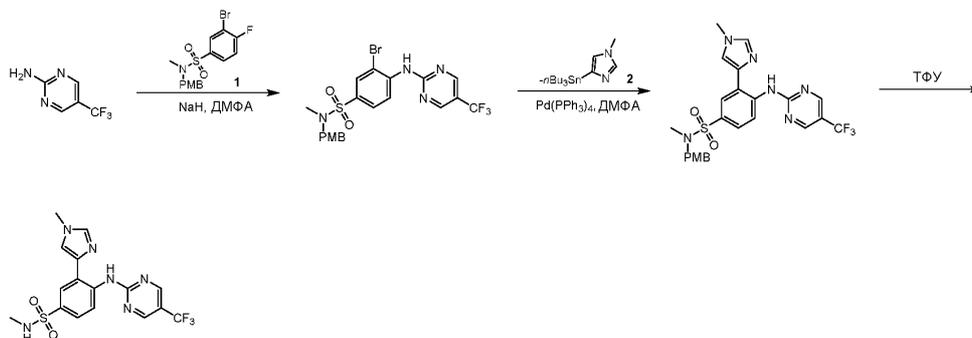
К перемешиваемому раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамида (300 мг, 536,37 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (61,98 мг, 53,64 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (442,39 мг, 1,07 ммоль, чистота 90%, 2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли 2 М раствором KF (50 мл), перемешивали при 20°C в течение 15 мин и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 4/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,10$) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 338,00 мкмоль, выход 63,0%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,56 (s, 1H), 8,78 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, $J=2,1, 8,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,77 (s 3H), 3,74 (s 3H), 2,54 (s 3H).

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамид.

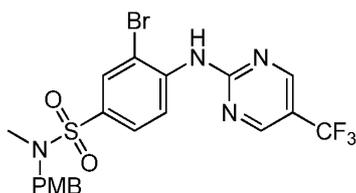


К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 338,00 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 экв., 39,96 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)пиридазин-3-ил]амино]бензолсульфонамида (61,91 мг, 146,22 мкмоль, выход 43,3%, чистота 97,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,32 (s, 1H), 8,67 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,87 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,65 (dd, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,77 (s 3H), 2,44 (d, $J=4,4$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-78.

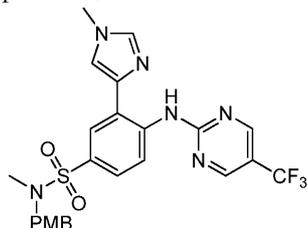


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамид.



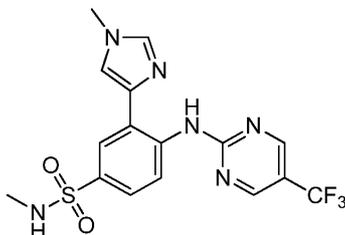
К перемешиваемому раствору 5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (80 мг, 490,50 мкмоль, 94,81 мкл, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (58,86 мг, 1,47 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 20°C в течение 45 мин. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (200 мг, 492,46 мкмоль, чистота 95,6%, 1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,20) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамида (230 мг, 389,58 мкмоль, выход 79,4%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,82 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,12 (d, J=1,7 Гц, 2H), 3,81 (s 3H), 2,63 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 531,0, 533,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамида (230 мг, 389,58 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (45,02 мг, 38,96 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (321,31 мг, 779,15 мкмоль, чистота 90%, 2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли 2 М раствором KF (50 мл), перемешивали при 20°C в течение 15 мин и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 4/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,15) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 253,50 мкмоль, выход 65,1%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 13,18 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,92 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (dd, J=2,1, 8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (s 3H), 3,74 (s 3H), 2,53 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 533,2 [M+H]⁺.

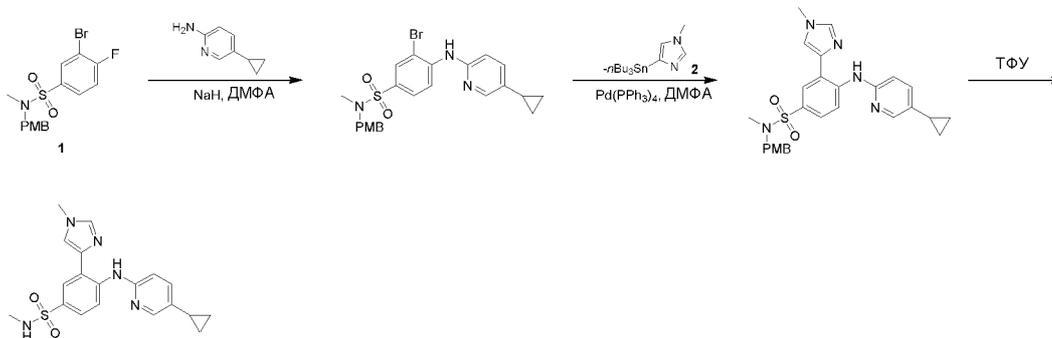
Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамид.



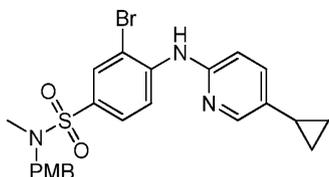
К перемешиваемому раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 253,50 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 53,28 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 45%-75%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с

получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]амино]бензолсульфонамида (42,14 мг, 102,19 мкмоль, выход 40,3%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,02 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=5,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,43 (d, J=4,9 Гц 3H); ЭР-ЖХМС t/z 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-79.

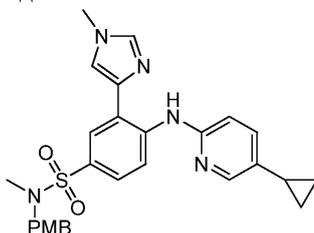


Стадия 1. 3-Бром-4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 5-циклопропилпиридин-2-амина (100 мг, 745,28 мкмоль, 94,81 мкл, 1,01 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (88,64 мг, 2,22 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 20°C в течение 45 мин. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (300 мг, 738,70 мкмоль, чистота 95,6%, 1 экв.), и смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,55$) с получением 3-бром-4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (250 мг, 447,83 мкмоль, выход 60,6%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,71 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=2,4, 8,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,90-6,85 (m 3H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,59 (s 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 501,8, 503,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

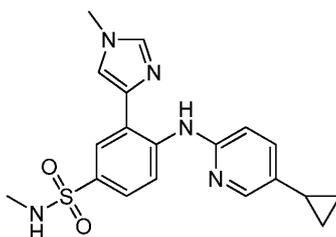
Стадия 2. 4-[(5-Циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



К перемешиваемому раствору 3-бром-4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (250 мг, 447,83 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51,75 мг, 44,78 мкмоль, 0,1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (369,36 мг, 895,66 мкмоль, чистота 90%, 2 экв.). Реакционную смесь дегазировали и три раза продували N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли 2 М раствором KF (50 мл), перемешивали при 20°C в течение 15 мин и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 4/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, $R_f=0,15$) с получением 4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (180 мг, 321,67 мкмоль, выход 71,8%, чистота 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,00 (s, 1H), 8,76 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (dd, J=2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=2,3, 8,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,94-6,86 (m, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (s 3H), 3,74 (s 3H),

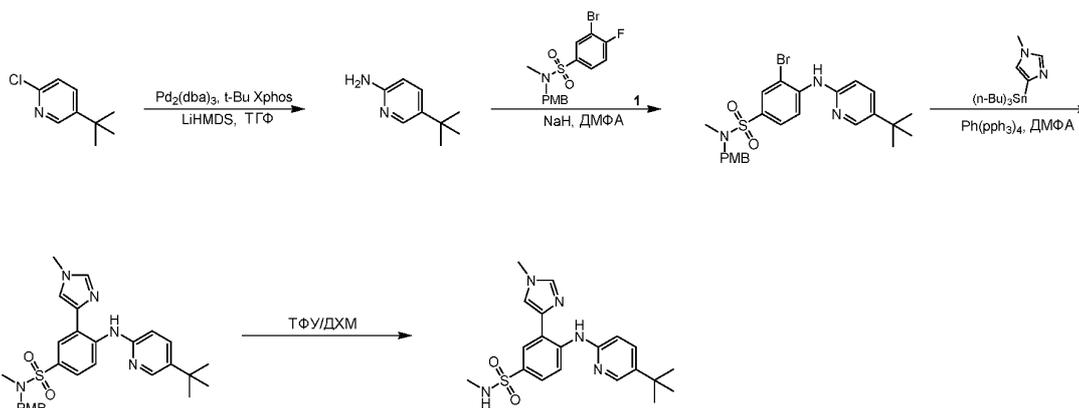
2,50 (s 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 0,94-0,92 (m, 2H), 0,70-0,63 (m, 2H).

Стадия 3. 4-[(5-Циклопропил-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

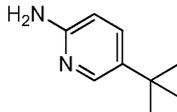


К перемешиваемому раствору 4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (180 мг, 321,67 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 41,99 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 45%-75%, 10 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением 4-[(5-циклопропил-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (48,08 мг, 123,88 мкмоль, выход 38,5%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11,84 (s, 1H), 8,66 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,80 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J=2,2, 8,8$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J=2,4, 8,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,41 (d, $J=4,9$ Гц 3H), 1,95-1,83 (m, 1H), 0,97-0,87 (m, 2H), 0,71-0,61 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 384,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-80.

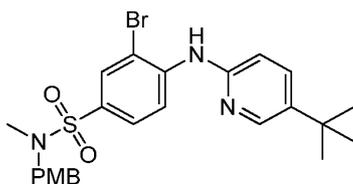


Стадия 1. 5-трет-Бутилпиридин-2-амин.



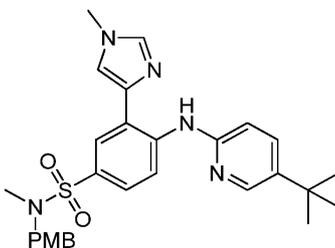
Смесь 5-трет-бутил-2-хлорпиридина (400 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (215,91 мг, 235,78 мкмоль, 0,1 экв.), *t*-Bu-Xphos (200,24 мг, 471,56 мкмоль, 0,2 экв.) и LiHMDS (1 М, 11,79 мл, 5 экв.) в ТГФ (15 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 и перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=0/1, $R_f=0,45$) с получением 5-трет-бутилпиридин-2-амин (350 мг, 2,28 ммоль, выход 96,8%, чистота 98,0%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,89 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=2,7, 8,6$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 1,21 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 151,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 3-Бром-4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



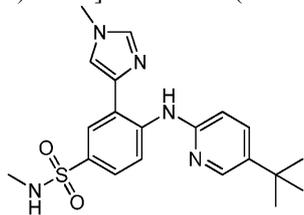
К раствору 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (893,16 мг, 2,19 ммоль, 95%, 1 экв.) в ДМФА (25 мл) добавляли NaN (262,23 мг, 6,56 ммоль, 60%, 3 экв.) и 5-трет-бутилпиридин-2-амин (335 мг, 2,19 ммоль, 98%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,7) с получением 3-бром-4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (600 мг, 1,15 ммоль, выход 52,7%, чистота 99,5%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,93-6,86 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 520,1, 522,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. 4-[(5-трет-Бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



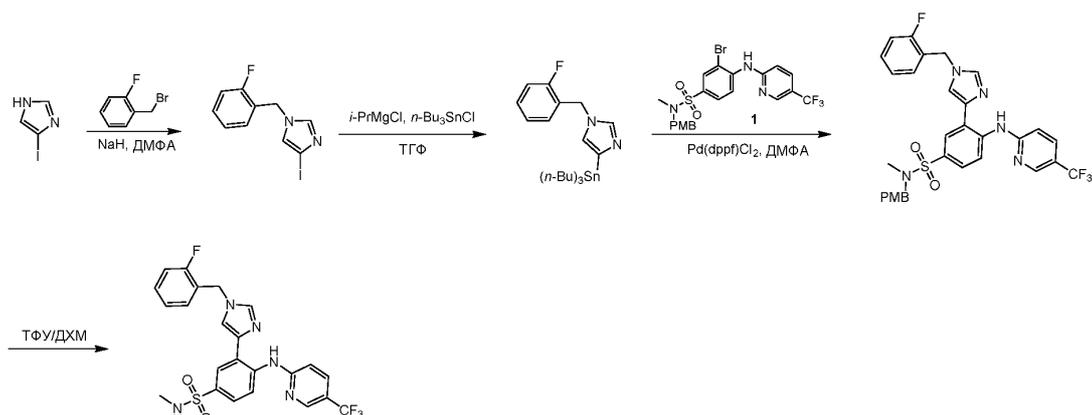
Смесь 3-бром-4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (300 мг, 575,74 мкмоль, 99,5%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (308,65 мг, 748,46 мкмоль, 90%, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (42,13 мг, 57,57 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМФА (12 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,40) с получением 4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (275 мг, 522,32 мкмоль, выход 90,7%, чистота 98,7%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,01 (s, 1H), 8,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,75 (dd, J=2,7, 8,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,2, 9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (dd, J=2,7, 8,8 Гц, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,51-2,51 (m, 3H), 1,30 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 520,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 4-[(5-трет-Бутил-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

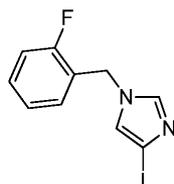


К раствору 4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (275 мг, 523,90 мкмоль, 99%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 77,34 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли ДХМ (20 мл×4) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; V%: 50%-80%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением 4-[(5-трет-бутил-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (18,01 мг, 44,90 мкмоль, выход 8,6%, чистота 99,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,42 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,61 (dd, J=2,3, 8,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 400,2 [M+H]⁺.

I-81.

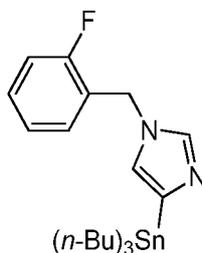


Стадия 1. 1-[(2-Фторфенил)метил]-4-йодимидазол.



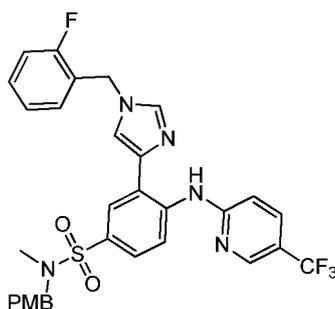
К раствору 4-йод-1H-имидазола (2,01 г, 10,38 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (585,00 мг, 14,63 ммоль, чистота 60%, 1,41 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли 1-(хлорметил)-2-фторбензол (1,5 г, 10,38 ммоль, 1,23 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20°C в течение 11,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,47) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,47) с получением 1-[(2-фторфенил)метил]-4-йодимидазола (2 г, 5,30 ммоль, выход 51,1%, чистота 80,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,47-7,41 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 5,15-5,09 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 302,8 [M+H]⁺.

Стадия 2. Трибутил-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]станнан.



К раствору 1-[(2-фторфенил)метил]-4-йодимидазола (750 мг, 2,48 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли *i*-PrMgCl (2,0 M, 1,86 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -10°C в течение 1 ч. Добавляли трибутил(хлор)станнан (1,21 г, 3,72 ммоль, 1 экв.) по каплям при -10°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -10°C в течение 1 ч и при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора KF (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трибутил-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]станнана (1,5 г, 2,26 ммоль, выход 90,9%, чистота 70,0%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,76 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,96-1,74 (m, 12H), 1,60-1,55 (m, 6H), 1,24-1,15 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 466,7 [M+H]⁺.

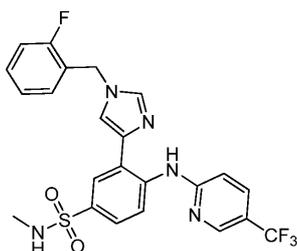
Стадия 3. 3-[1-[(2-Фторфенил)метил]имидазол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200,00 мг, 358,25 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 мг, 38,94 мкмоль, $1,09 \times 10^{-1}$ экв.) и трибутил-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]станнан (300 мг, 451,39 мкмоль, чистота 70%, 1,26 экв.).

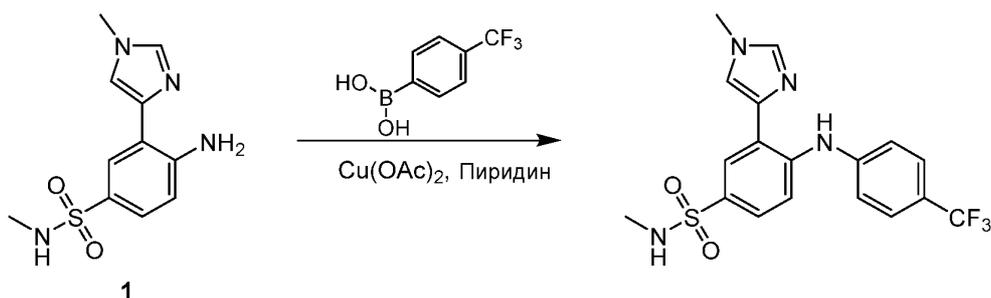
Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 145°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, $R_f=0,40$) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=10/1, $R_f=0,40$) с получением 3-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (150 мг, 215,78 мкмоль, выход 60,2%, чистота 90,0%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,23 (s, 1H), 8,94 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,92 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 5H), 6,95 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 626,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 3-[1-[(2-Фторфенил)метил]имидазол-4-ил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



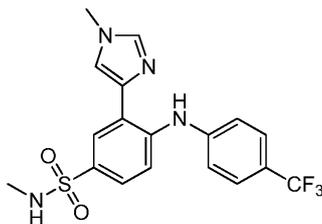
К раствору 3-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (100 мг, 159,84 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 г, 8,77 ммоль, 649,35 мкл, 54,87 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл), подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 41%-61%, 9 мин). Целевую фракцию подвергали лиофилизации с получением 3-[1-[(2-фторфенил)метил]имидазол-4-ил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (55,12 мг, 109,04 мкмоль, выход 68,2%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 12,22 (s, 1H), 8,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 3H), 6,93 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,33 (q, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,66 (d, $J=5,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 506,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-82.



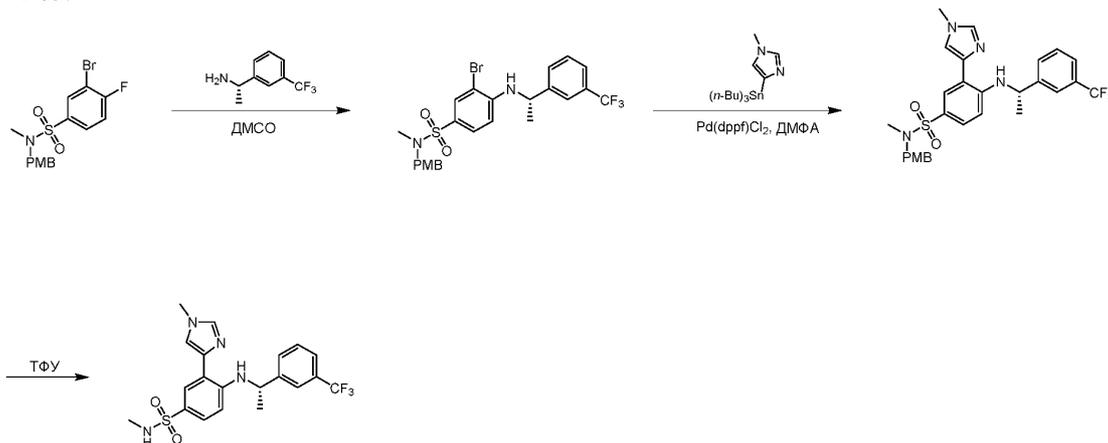
Стадия 1. N-Метил-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)бензолсуль-

фонамид.

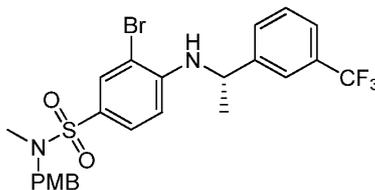


К раствору 4-амино-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (20 мг, 67,59 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли пиридин (16,04 мг, 202,76 мкмоль, 16,37 мкл, 3 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (18,41 мг, 101,38 мкмоль, 1,5 экв.) и [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (15,40 мг, 81,11 мкмоль, 1,2 экв.) в атмосфере O_2 (15 фунтов/кв. дюйм (примерно 103 кПа)). Смесь перемешивали при 10°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 \times 25 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамида (12,48 мг, 29,47 мкмоль, выход 43,6%, чистота 96,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 10,89 (br s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,5-7,47 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (d, $J=5,2$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-83.

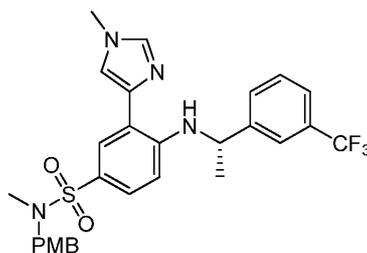


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамид.



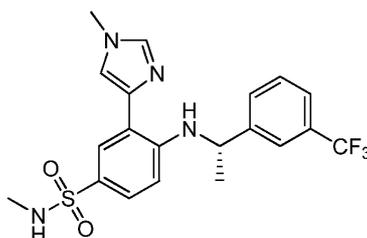
Смесь 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (210 мг, 513,84 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) и (1S)-1-[3-(трифторметил)фенил]этанамин (100 мг, 528,60 мкмоль, 1,03 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 мм \times 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 72%-92%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 80,73 мкмоль, выход 15,7%, чистота 90,0%) в виде желтой смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,91 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 4H), 7,20 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,37 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,19 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,67 (d, $J=6,7$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 557,1, 559,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамид.



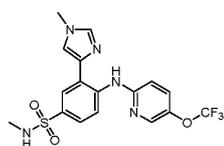
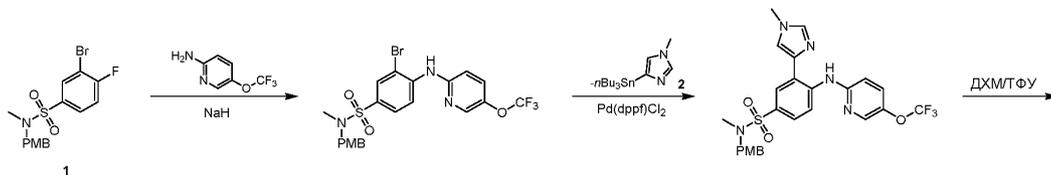
Смесь 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (50 мг, 80,73 мкмоль, чистота 90%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (102,04 мг, 269,43 мкмоль, чистота 98%, 3,34 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (5 мг, 6,83 мкмоль, 8,46×10⁻² экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,30) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь разбавляли водным раствором KF (20 мл), перемешивали при 15°C в течение 1 ч и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 10/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/1, R_f=0,30) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (40 мг, 53,70 мкмоль, выход 66,5%, чистота 75,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,19 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,37 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,38 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,68 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,79 (d, J=6,3 Гц, 6H), 2,49 (s, 3H), 1,65 (d, J=6,7 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 559,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамид.

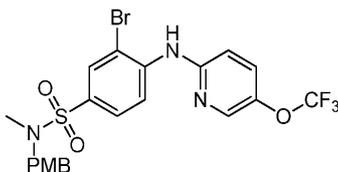


К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (40 мг, 53,70 мкмоль, чистота 75%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (770,00 мг, 6,75 ммоль, 0,5 мл, 125,74 экв.). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин) и подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[1-(3-(трифторметил)фенил)этил]амино]бензолсульфонамида (5,38 мг, 12,27 мкмоль, выход 22,9%, чистота 100,0%, СЖХ1: R_t=5,290, э.и.=99,56%, СЖХ2: R_t=3,680, э.и.=99,58%, [α]_D^{23,0}=+98,00 (MeOH, c=0,100 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,83 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,37 (dd, J=2,1, 8,7 Гц, 1H), 6,46 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,80 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,61 (d, J=6,7 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,1 [M+H]⁺.

I-84.

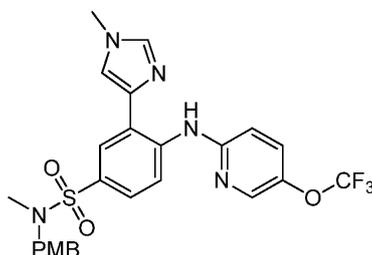


Стадия 1. 3-Бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



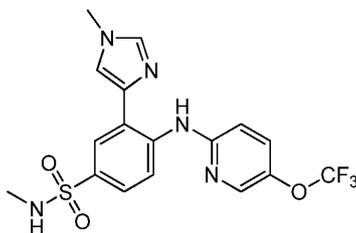
К раствору 5-(трифторметокси)пиридин-2-амина (43,60 мг, 244,82 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaH (29,36 мг, 734,06 мкмоль, 60%, 3 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (100 мг, 244,69 мкмоль, 95%, 1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=3/1, R_f=0,42) с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (120 мг, 204,26 мкмоль, выход 83,5%, чистота 93,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,61 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 546,0, 548,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (100 мг, 170,22 мкмоль, 93%, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (128,93 мг, 340,44 мкмоль, 98%, 2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (19,67 мг, 17,02 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,31) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc=от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc=1/1, R_f=0,31) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 144,64 мкмоль, выход 85,0%, чистота 99,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,99 (s, 1H), 8,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,81 (d, J=2,0 Гц, 6H), 2,58 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 548,2 [M+H]⁺.

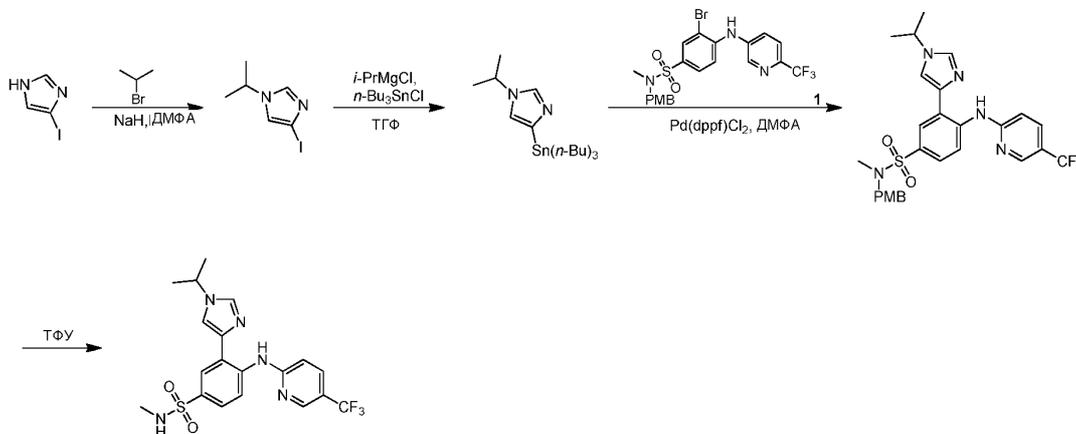
Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



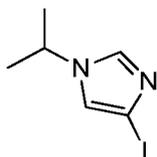
К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (80 мг, 144,64 мкмоль, 99%, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 186,75 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь подщелачивали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO₃ (30 мл) при 0°C и подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[5-

(трифторметокси)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (43,95 мг, 102,83 мкмоль, выход 71,1%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 11,97 (s, 1H), 8,78 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,23 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J=2,3, 9,0$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,34 (q, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (d, $J=5,5$ Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-85.

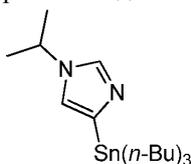


Стадия 1. 4-Йод-1-изопропилимидазол.



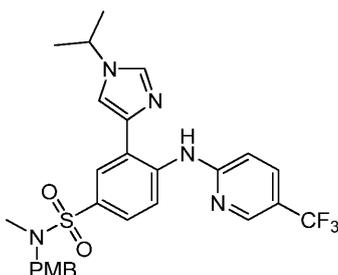
К раствору 4-йод-1H-имидазола (2 г, 10,31 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (494,87 мг, 12,37 ммоль, 60%, 1,2 экв.) при 0°C . После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли 2-бромпропан (1,39 г, 11,34 ммоль, 1,06 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Genimi NX C18 150 \times 40 мм \times 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 11%-41%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 4-йод-1-изопропилимидазола (1,6 г, 6,77 ммоль, выход 65,6%, чистота 99,8%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,42 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 1,47 (s 3H), 1,45 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Трет-бутилтрибутил-(1-изопропилимидазол-4-ил)станнан.



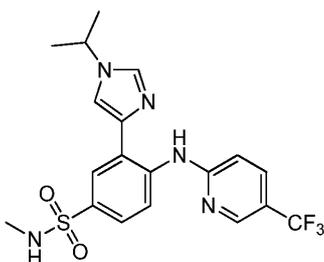
К раствору 4-йод-1-изопропилимидазола (200 мг, 845,74 мкмоль, 99,8%, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли $i\text{-PrMgBr}$ (2 М, 465,16 мкл, 1,1 экв.) при -10°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при -10°C в течение 1 ч добавляли трибутил(хлор)станнан (300,07 мг, 921,86 мкмоль, 247,99 мкл, 1,09 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором KF (50 мл, 2 М) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл \times 3). Органический слой промывали водой (20 мл \times 2) и солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трибутил-(1-изопропилимидазол-4-ил)станнана (480 мг, 444,89 мкмоль, выход 52,6%, чистота 37,0%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,53 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,35 (td, $J=6,7, 13,4$ Гц, 1H), 1,67-1,62 (m, 6H), 1,50 (d, $J=6,7$ Гц, 6H), 1,36 (d, $J=7,3$ Гц, 6H), 1,31 (d, $J=7,8$ Гц, 6H), 0,92-0,88 (m, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 3-(1-Изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



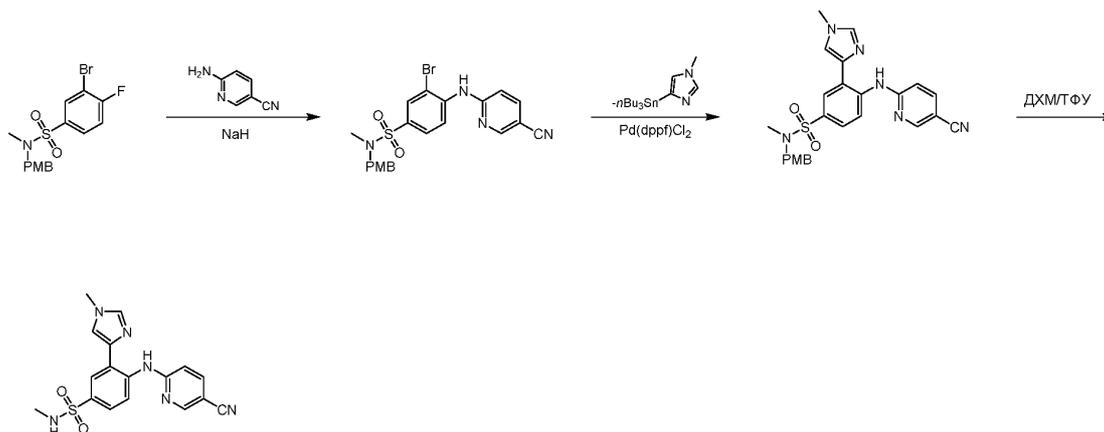
К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (120 мг, 214,95 мкмоль, 95%, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли трибутил-(1-изопропилимидазол-4-ил)станнан (463,83 мг, 429,90 мкмоль, 37%, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15,73 мг, 21,49 мкмоль, 0,1 экв.), смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Смесь перемешивали при 130°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=3/1, R_f=0,49) с получением 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (100 мг, 53,54 мкмоль, выход 24,9%, чистота 30,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,28 (br s, 1H), 8,94 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,56-8,56 (m, 1H), 7,98 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,78 (d, J=2,3 Гц, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,96 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,89-6,89 (m, 1H), 6,87-6,87 (m, 1H), 4,45 (td, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,60 (s, 3H), 1,59 (d, J=6,7 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 560,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Изопропил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

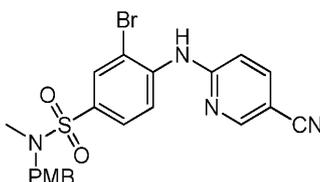


К раствору 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (300,00 мг, 160,61 мкмоль, 30,0%, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 84,09 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 3-(1-изопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (15,3 мг, 34,40 мкмоль, выход 21,4%, чистота 98,8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,31 (s, 1H), 8,91 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 2,68 (d, J=5,5 Гц 3H), 1,58 (d, J=6,6 Гц, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 440,1 [M+H]⁺.

I-86.

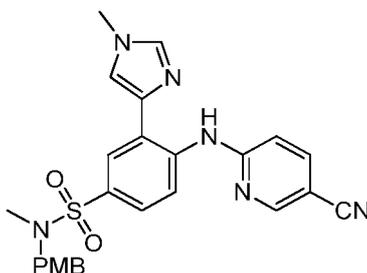


Стадия 1. 3-Бром-4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид.



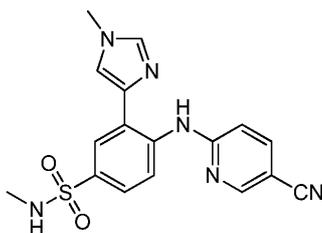
К раствору 6-аминопиридин-3-карбонитрила (200 мг, 1,68 ммоль, 1,37 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (150 мг, 3,75 ммоль, чистота 60%, 3,07 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. В смесь добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (500 мг, 1,22 ммоль, чистота 95%, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0°C в течение 1 ч и при 20°C в течение 10 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс=3/1, R_f=0,47) свидетельствовала о том, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=3/1, R_f=0,47) с получением 3-бром-4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 974,62 мкмоль, выход 79,7%, чистота 95,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,65-8,58 (m, 2H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,81 (s 3H), 2,62 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 489,0 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-[(5-Циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.



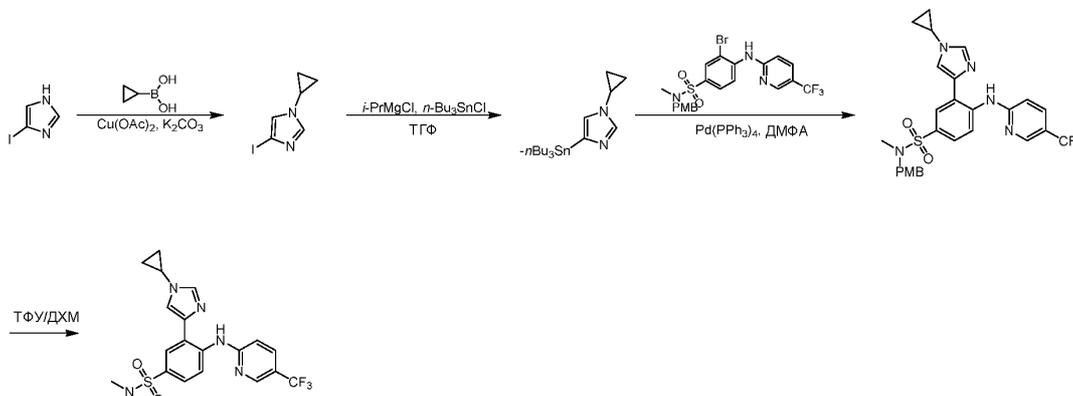
К раствору 3-бром-4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамида (210 мг, 409,34 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (50 мг, 43,27 мкмоль, 1,06×10⁻¹ экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (230 мг, 607,31 мкмоль, чистота 98%, 1,48 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс=от 100/1 до 1/2, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс=1/2, R_f=0,29) с получением 4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (150 мг, 307,02 мкмоль, выход 75,0%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,48 (s, 1H), 8,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,70 (dt, J=2,2, 8,7 Гц 3H), 7,61-7,45 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,95-6,84 (m, 3H), 4,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 489,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. 4-[(5-Циано-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамид.

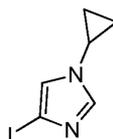


К раствору 4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (100 мг, 204,68 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 65,99 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин). Целевую фракцию подвергли лиофилизации с получением 4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)бензолсульфонамида (25,38 мг, 68,89 мкмоль, выход 33,7%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,47 (s, 1H), 8,89 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,26 (q, J=5,1 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,69 (d, J=5,4 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 369,2 [M+H]⁺.

I-87.

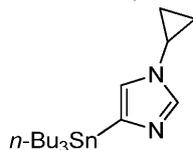


Стадия 1. 1-Циклопропил-4-йодимидазол.



К раствору 4-йод-1H-имидазола (1,5 г, 7,73 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтане (25 мл) добавляли 2-(2-пиридил)пиридин (1,21 г, 7,73 ммоль, 1 экв.), Cu(OAc)₂ (1,40 г, 7,73 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (2,14 г, 15,47 ммоль, 2 экв.) и циклопропилбороновую кислоту (1,13 г, 13,15 ммоль, 1,7 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 16%-46%, 10 мин) с получением 1-циклопропил-4-йодимидазола (600 мг, 1,03 ммоль, выход 13,3%, чистота 40,0%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7,67 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 0,95-0,91 (m, 4H); ЭР-ЖХМС t/z 235,1 [M+H]⁺.

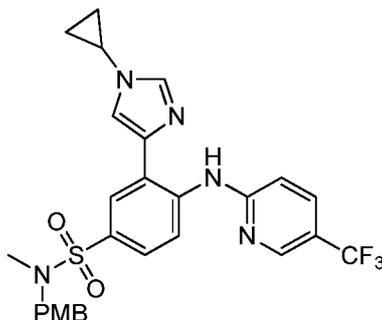
Стадия 2. Трибутил-(1-циклопропилимидазол-4-ил)станнан.



К раствору 1-циклопропил-4-йодимидазола (300 мг, 512,74 мкмоль, чистота 40%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли хлор(изопропил)магний (2 М, 282,01 мкл, 1,1 экв.) по каплям в атмосфере N₂ при -10°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -10°C в течение 1 ч. Добавляли трибутил(хлор)станнан (183,59 мг, 564,01 мкмоль, 1,1 экв.) в атмосфере N₂ при -10°C. Смесь медленно нагревали до 15°C и перемешивали в атмосфере N₂ при 15°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водным рас-

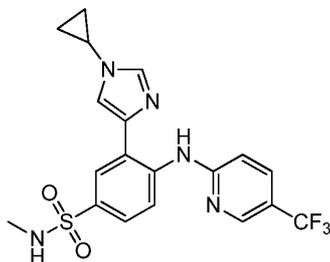
твором KF (50 мл, 2 М) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Органический слой промывали водой (20 мл×2) и соевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трибутил-(1-циклопропилимидазол-4-ил)станнана (100 мг, 251,77 мкмоль, выход 49,1%, чистота не определена) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,06 (d, J=10,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,01 (d, J=6,9, 13,9 Гц, 2H), 1,54-1,50 (m, 6H), 1,40-1,37 (m, 6H), 1,18-1,15 (m, 6H), 0,93 (d, J=2,0 Гц, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 399,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



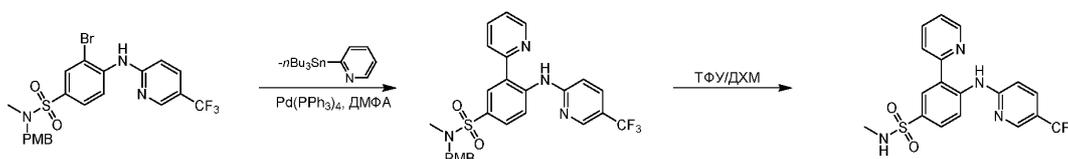
К раствору трибутил-(1-циклопропилимидазол-4-ил)станнана (100 мг, 251,77 мкмоль, 1 экв.) и 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (136,53 мг, 251,77 мкмоль, чистота 97,8%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (18,42 мг, 25,18 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,65) с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 125,54 мкмоль, выход 49,9%) в виде желтого масла. ЭР-ЖХМС m/z 558,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. 3-(1-Циклопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



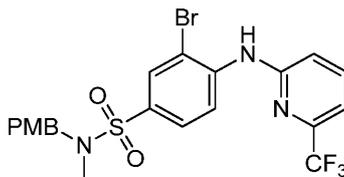
К раствору 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 49,24 мкмоль, чистота 39,22%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (5,61 мг, 49,24 мкмоль, 3,65 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150×25 мм×5 мкм подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 48%-78%, 10 мин) с получением 3-(1-циклопропилимидазол-4-ил)-N-метил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (7,58 мг, 16,6 мкмоль, выход 33,8%, чистота 96,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,14 (s, 1H), 8,87 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 3H), 7,47 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,29 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,68 (d, J=5,5 Гц, 3H), 1,14-1,10 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 438,2 [M+H]⁺.

I-88.



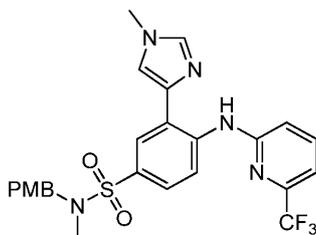
Стадия 1. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(2-пиридил)-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.

золсульфонамид.



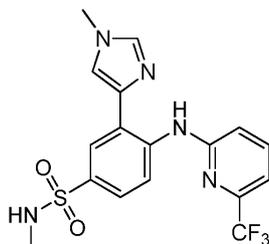
К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-амина (218,17 мг, 1,35 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли NaN (146,80 мг, 3,67 ммоль, 60%, 3 экв.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 3-бром-4-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метилбензолсульфонамид (500 мг, 1,22 ммоль, 95%, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O) + 10 mM NH₄HCO₃]-ACN]; В%: 62%-92%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (530 мг, 999,33 мкмоль, выход 81,6%, чистота 100,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,74 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s 3H), 2,62 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 530,1, 532,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[(4-Метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору 3-бром-N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (200 мг, 377,10 мкмоль, 100%, 1 экв.), трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (282,75 мг, 754,21 мкмоль, 99%, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (27,59 мг, 37,71 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 130°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора KF (50 мл, 2 M) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc=от 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc=1/1, R_f=0,22) с получением N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (190 мг, 357,45 мкмоль, выход 94,7%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 12,12 (s, 1H), 9,04 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75-7,64 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,82 (s 3H), 3,80 (s 3H), 2,59 (s 3H); ЭР-ЖХМС m/z 532,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-Метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамид.



К раствору N-[(4-метоксифенил)метил]-N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (70 мг, 131,69 мкмоль, 100%, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл, 102,56 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O) + 10 mM

NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 46%-76%, 10 мин) и затем подвергали лиофилизации с получением N-метил-3-(1-метилимидазол-4-ил)-4-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]бензолсульфонамида (48,44 мг, 115,51 мкмоль, выход 87,7%, чистота 98,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 12,30 (s, 1H), 8,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,58 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,21 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,78 (s 3H), 2,43 (d, J=5,1 Гц 3H); ЭР-ЖХМС m/z 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2. Анализ ингибирования TEAD.

Ингибирование TEAD может быть исследовано посредством анализа активности пути Hippo с использованием репортерной линии клеток TEAD Reporter - MCF7 (BPS Bioscience, номер по каталогу: 60618). Справочная информация

Путь Hippo регулирует пролиферацию клеток и гибель клеток. Он активируется при высокой плотности клеток и клеточном стрессе, приводя к остановке пролиферации клеток и индукции апоптоза. Путь Hippo млекопитающих включает киназы MST и киназы LATS. При активации пути Hippo киназы MST фосфорилируют киназы LATS, которые фосфорилируют коактиваторы транскрипции YAP и TAZ. Нефосфорилированные YAP и TAZ остаются в ядре и взаимодействуют с факторами транскрипции TEAD/TEF, активируя транскрипцию генов-стимуляторов клеточного цикла. Однако при фосфорилировании YAP и TAZ рекрутируются из ядра в цитозоль, вследствие чего транскрипция YAP- и TAZ-зависимых генов прекращается. Дисфункция пути Hippo часто обнаруживается в случаях рака у людей, и подавление этого пути коррелирует с агрессивными свойствами раковых клеток и неблагоприятным прогнозом. Описание

Линия клеток TEAD Reporter - MCF7 содержит ген люциферазы светлячка под контролем TEAD-чувствительных элементов, стабильно интегрированный в линию клеток рака молочной железы человека MCF7. YAP/TAZ, находящиеся внутри клеток в основном нефосфорилированном состоянии, остаются в ядре и индуцируют конститутивную экспрессию репортерного гена люциферазы. Указанная линия клеток валидирована для анализа ингибирования экспрессии репортерного гена люциферазы под действием активаторов пути Hippo.

Применение.

Осуществление контроля активности пути Hippo.

Скрининг активаторов или ингибиторов пути Hippo.

Формат.

Каждая пробирка содержит $\sim 1,5 \times 10^6$ клеток в 1 мл 10% ДМСО.

Условия хранения.

С момента получения хранить в жидком азоте.

Общие условия культивирования.

Среда для размораживания Thaw Medium 1 (BPS Bioscience, номер по каталогу 60187) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich, номер по каталогу I0516): Среда MEM (Hyclone, номер по каталогу SH30024.01) с добавлением 10% ФБС (Invitrogen, номер по каталогу 26140-079), 1% не являющихся незаменимыми аминокислот (Hyclone, номер по каталогу SH30238.01), 1 мМ пирувата натрия (Hyclone, номер по каталогу SH30239.01), 1% пенициллина/стрептомицина (Hyclone, номер по каталогу SV30010.01) плюс 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich, номер по каталогу I0516).

Ростовая среда Growth Medium 1B (BPS Bioscience, номер по каталогу 79531) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich, номер по каталогу I0516): Thaw Medium 1 (BPS, номер по каталогу 60187) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich, номер по каталогу I0516) и 400 мкг/мл Генетицина (Invitrogen, номер по каталогу 11811031).

Клетки следует выращивать при 37°C в атмосфере 5% CO_2 с использованием Growth Medium 1B с 10 мкг/мл инсулина. Может потребоваться регулирование процентного содержания CO_2 в инкубаторе в зависимости от содержания NaHCO_3 в базальной среде. Для размораживания клеток рекомендуется быстро разморозить замороженные клетки из жидкого азота в водяной бане с температурой 37°C, перенести их в пробирку, содержащую 10 мл Thaw Medium 1 + инсулин (без Генетицина), осадить клетки путем центрифугирования, ресуспендировать клетки в предварительно нагретой среде Thaw Medium 1 + инсулин (без Генетицина), перенести ресуспендированные клетки во флакон T25 и культивировать в CO_2 -инкубаторе при 37°C в течение ночи. На следующий день среду заменяют на свежую среду Thaw Medium 1 + инсулин (без Генетицина) и продолжают выращивание культуры в CO_2 -инкубаторе при 37°C до тех пор, пока клетки не будут готовы к рассеву. При первом пересеве среду заменяют на Growth Medium 1B + 10 мкг/мл инсулина (содержит Thaw Medium 1, инсулин и Генетицин). Клетки должны быть рассеяны до достижения полного слияния.

Для посева клетки промывают фосфатно-солевым буфером (ФСБ) и отделяют от культурального сосуда с помощью 0,25% трипсина/ЭДТА. Добавляют Growth Medium 1B + 10 мкг/мл инсулина (содержит Thaw Medium 1, инсулин и Генетицин) и переносят в пробирку, осаждают клетки путем центрифугирования, затем клетки ресуспендируют и высевают соответствующие аликвоты суспензии клеток в новые культуральные сосуды. Соотношение для субкультивирования: от 1:5 до 1:10 ежедневно. Для

замораживания клетки промывают фосфатно-солевым буфером (ФСБ) и отделяют от культурального сосуда с помощью трипсина/ЭДТА. Добавляют Growth Medium 1В + 10 мкг/мл инсулина (содержит Thaw Medium 1, инсулин и Генетицин) и переносят в пробирку, клетки осаждают путем центрифугирования и ресуспендируют в среде для замораживания (10% ДМСО + 90% ФБС). Помещают на ночь при -80°C и на следующий день помещают в жидкий азот. В качестве альтернативы, пробирки могут быть помещены непосредственно в жидкий азот. Функциональная валидация и выполнение анализа Следующие анализы предназначены для выполнения в 96-луночном формате. Для выполнения анализа с использованием различных форматов тканевых культур следует масштабировать надлежащим образом количество клеток и объемы реагентов.

Необходимые, но не поставляемые, материалы для культур клеток.

Среда для размораживания Thaw Medium 1 (BPS Bioscience, номер по каталогу 60187) +10 мкг/мл инсулина.

Ростовая среда Growth Medium 1В (BPS Bioscience, номер по каталогу 79531) + 10 мкг/мл инсулина.

Раствор инсулина из поджелудочной железы крупного рогатого скота (Sigma-Aldrich, номер по каталогу: I0516) Необходимые, но не поставляемые, материалы для анализа на клетках H₂O₂: активатор пути Hippo (активирует киназы MST).

Инсулин.

Среда для анализа.

Среда для размораживания Thaw Medium 1 (BPS, номер по каталогу 60187) +10 мкг/мл инсулина.

Раствор инсулина из поджелудочной железы крупного рогатого скота (Sigma-Aldrich, номер по каталогу: I0516).

Окадаевая кислота (BPS Bioscience, номер по каталогу 27047): активатор пути Hippo (активирует киназы MST). Готовят 10 мМ стоковый раствор в ДМСО.

96-луночный планшет для тканевых культур или планшет для анализа, представляющий собой 96-луночный обработанный для тканевых культур белый планшет с прозрачным дном.

Система для анализа активности люциферазы ONE-Step™ (BPS, номер по каталогу 60690).

Люминометр.

Анализ на присутствие микоплазм.

Указанная линия клеток была подвергнута скринингу с использованием набора для обнаружения микоплазм на основе ПЦР VenorGeM (Sigma-Aldrich) для подтверждения отсутствия видов Mycoplasma.

Ингибирование активности TEAD под действием активатора пути Hippo, определяемое с использованием репортерного гена в клетках TEAD Reporter - MCF7.

1) Клетки TEAD Reporter - MCF7 собирали из культуры в питательной среде и высевали их при плотности 35000 клеток на лунку в 96-луночный белый микропланшет с прозрачным дном в 45 мкл среды для анализа.

2) Клетки инкубировали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение ночи.

3) Стоковые растворы активаторов (H₂O₂ или окадаевой кислоты) разводили в среде для анализа. В лунки добавляли 5 мкл разведенных растворов активаторов. Конечная концентрация ДМСО в среде для анализа составляла 0,1%.

4) В контрольные лунки добавляли 5 мкл не содержащей активаторов среды для анализа с той же концентрацией ДМСО.

5) В не содержащие клетки контрольные лунки добавляли 50 мкл среды для анализа с ДМСО (для определения фоновой люминесценции).

6) Каждую обработку клеток выполняли в по меньшей мере трех повторностях.

7) Клетки инкубировали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 5-6 ч.

8) Анализ активности люциферазы выполняли с использованием системы для анализа активности люциферазы ONE-Step™ в соответствии с предложенным протоколом: Добавляли 100 мкл на лунку реагента для анализа активности люциферазы ONE-Step™ и перемешивали с покачиванием при комнатной температуре в течение -15 мин. Измеряли люминесценцию с помощью люминометра.

9) Анализ данных: Величины люминесценции за вычетом фоновых значений получали путем вычитания средних значений фоновой люминесценции (для не содержащих клетки контрольных лунок) из показаний люминесценции для всех лунок.

Некоторые соединения были исследованы в анализе активности TEAD с использованием репортерного гена и на клетках H226 и H28. Полученные данные приведены в табл. 2 ниже. А: EC₅₀ < 0,1 мкМ; В: 0,1 мкМ ≤ EC₅₀ ≤ 0,5 мкМ; С: EC₅₀ > 0,5 мкМ.

Таблица 2

Данные *in vitro* для некоторых иллюстративных соединений

| Соединение | EC50 (мкМ) по данным анализа активности TEAD с использованием репортерного гена | EC50 (мкМ) по данным исследования на клетках H226 | EC50 (мкМ) по данным исследования на клетках H28 |
|------------|---|---|--|
| I-16 | В | С | С |
| I-17 | С | С | С |
| I-18 | | С | |
| I-19 | | С | |
| I-20 | | С | |
| I-21 | | С | |
| I-22 | С | С | |
| I-23 | С | С | |
| I-24 | С | С | |
| I-25 | С | | |
| I-26 | С | С | |
| I-27 | А | А | С |
| I-28 | С | С | |
| I-29 | С | С | |
| I-30 | А | А | |
| I-31 | А | А | |
| I-32 | А | А | |
| I-33 | А | А | |
| I-34 | С | С | |
| I-35 | В | В | |
| I-36 | А | А | |
| I-37 | А | А | |
| I-38 | А | А | |
| I-39 | С | С | |
| I-40 | С | С | |

| | | | |
|------|---|---|--|
| I-41 | B | A | |
| I-42 | C | B | |
| I-43 | C | C | |
| I-44 | C | B | |
| I-45 | B | B | |
| I-46 | C | B | |
| I-47 | B | B | |
| I-48 | C | B | |
| I-49 | C | B | |
| I-50 | B | B | |
| I-51 | A | A | |
| I-52 | C | C | |
| I-53 | C | C | |
| I-54 | A | A | |
| I-55 | B | A | |
| I-56 | B | B | |
| I-57 | C | C | |
| I-58 | C | C | |
| I-59 | A | A | |
| I-60 | B | B | |
| I-61 | C | B | |
| I-62 | B | B | |
| I-63 | B | B | |
| I-64 | B | B | |
| I-65 | A | A | |
| I-66 | C | B | |
| I-67 | A | A | |
| I-68 | A | A | |
| I-69 | B | A | |
| I-70 | B | A | |

| | | | |
|-------------|---|---|--|
| I-71 | B | B | |
| I-72 | A | B | |
| I-73 | C | B | |
| I-74 | A | A | |
| I-75 | A | A | |
| I-76 | C | B | |
| I-77 | C | B | |
| I-78 | A | A | |
| I-79 | B | A | |
| I-80 | A | A | |
| I-81 | A | A | |
| I-82 | A | A | |
| I-83 | B | A | |
| I-84 | A | A | |
| I-85 | A | A | |
| I-86 | C | B | |
| I-87 | | A | |

Пример 3. Фармакокинетическое исследование на мышах.

Полученные соединения вводили внутривенно или перорально через желудочный зонд мышам BALB/c. Как правило, через 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 ч после введения забирали кровь и обрабатывали ее путем центрифугирования с получением плазмы, которую хранили при -80°C до проведения анализа. К каждому образцу добавляли внутренний стандарт, затем осаждали белки с помощью ацетонитрила или ТХУ. Осадки отфильтровывали через фильтровальный планшет, и полученные образцы подвергали анализу посредством ЖХ/МС/МС. Образцы для построения калибровочной кривой готовили в плазме, как правило, в концентрации от 1,0 нг/мл до 3000 нг/мл, и обрабатывали таким же образом, как и исследуемые образцы. Анализ образцов обычно выполняли с использованием подходящей системы ЖХ/МС/МС, оснащенной колонкой для аналитической СЭЖХ, и соединения элюировали с аналитической колонки с помощью градиента 30-95% 0,1% муравьиная кислота (об./об.) в АСН: 0,1% муравьиная кислота (об./об.) в воде. Масс-спектрометрическое детектирование исследуемого соединения и внутреннего стандарта осуществляли с помощью мониторинга множественных реакций (MRM) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Фармакокинетические характеристики для каждого соединения определяли посредством некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения Phoenix Win-Nonlin (Pharsight, Сент-Луис, Миссури). Представленные в табл. 3 соединения вводили в 5% ДМСО/95% ПЭГ 400 в дозе 10 мг/кг через желудочный зонд, и в табл. 3 приведены значения C_{\max} и $AUC_{0-\text{last}}$.

Таблица 3
Обобщенные данные по C_{\max} и $AUC_{0-\text{last}}$

| | C_{\max} (нг/мл) | $AUC_{0-\text{last}}$ (нг*ч/мл) |
|------|-----------------------|------------------------------------|
| P-14 | 210 | 622 |
| P-12 | 558 | 2333 |
| I-27 | 1037 | 2252 |
| I-30 | 882 | 887 |
| I-31 | 774 | 2519 |
| I-32 | 1088 | 4581 |
| I-33 | 420 | 731 |
| I-36 | 213 | 595 |
| I-37 | 351 | 521 |
| I-38 | 1621 | 25942 |

Пример 4. Данные анализа экспрессии CTGF.

Бестимусным мышам-самкам линии NU/NU, полученным от компании Charles River Laboratories, подкожно вводили клетки мезотелиомы человека NCI-H226 (Американская коллекция типовых культур, ATCC). Когда опухоли вырастали до среднего размера $350-400 \text{ мм}^3$, мышей рандомизировали в каждую

группу лечения. Мышей с опухолью NCI-H226 обрабатывали носителем (5% ДМСО/95% ПЭГ 400) или ингибитором TEAD путем 3 пероральных введений через желудочный зонд. Через 4 ч после третьего введения мышей умерщвляли и собирали опухоли для выделения РНК для проведения фармакодинамического (ФД) анализа.

РНК экстрагировали из опухолей с использованием лизирующего реагента QIAzol (Qiagen), затем ткани гомогенизировали в течение 10 мин с помощью гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen). После завершения разрушения и расщепления образцов к каждому образцу добавляли хлороформ, и полученный гомогенат разделяли на водную и органическую фазы путем центрифугирования.

Затем выделяли РНК из образцов с использованием автоматизированной системы для экстракции KingFisher Flex и набора для выделения тотальной РНК MagMAX mirvana. Экстракцию РНК проводили в соответствии с рекомендованным производителем протоколом для высокоэффективного выделения РНК из образцов тканей.

Экспрессию регулируемого YAP/TEAD гена CCN2, кодирующего CTGF (фактор роста соединительной ткани), и гена "домашнего хозяйства" глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) человека количественно определяли посредством анализа на основе ОТ-кПЦР с использованием основной смеси для анализа экспрессии генов Master Mix TaqMan и зондов TaqMan. Определяли значения порогового цикла (Ct) для CTGF и GAPDH для образцов кДНК опухолей, и экспрессию CTGF нормализовали к значениям для GAPDH, использованным в качестве внутреннего контроля.

Относительные уровни экспрессии мРНК CTGF из опухолевых тканей для каждой группы лечения нормализовали к значениям для получавшей носитель контрольной группы. Сравнения между получавшей носитель контрольной группой и получавшими ингибиторы TEAD группами лечения осуществляли посредством статистического анализа использованием t-критерия для независимых выборок.

На фиг. 2 представлены фармакодинамические (ФД) свойства соединения I-27 по данным ПНР в режиме реального времени.

Пример 5. Анализ антипролиферативной активности.

Индивидуальные линии клеток выращивали в среде в соответствии с инструкциями поставщика и высевали в 96-луночные планшеты при плотности, которая обеспечивала логарифмическую фазу роста в течение 72 ч. Ингибирующие TEAD соединения вводили в клетки в максимальной концентрации 10 мкМ и далее готовили 3-кратные серийные разведения, содержащие 10 точек. Через 72 ч количественно определяли пролиферацию с использованием реагентов Cell TITERGLO™ (Promega, Inc.) и сравнивали с данными для клеток, обработанных контрольным носителем. Значения IC₅₀ и EC₅₀ получали путем подбора аппроксимирующих кривых с использованием программного обеспечения XLFit.

Пример 6. Подавление роста опухоли in vivo.

Исследования эффективности in vivo с использованием клеток NCI-H226 Бестимусным мышам линии nu/nu (CRL) в возрасте 6-8 недель подкожно инокулировали в правый бок 5×10⁶ опухолевых клеток мезотелиомы человека NCI-H226. Рост опухолей отслеживали два раза в неделю с использованием штангенциркулей, и средний объем опухоли (MTV) рассчитывали по формуле

$$V=W2 \times L/2.$$

Когда MTV достигал приблизительно 150-200 мм³, животных рандомизировали в группы лечения (n=8-10/группа) и вводили перорально (ПО) по схеме один раз в день (1 р/сут) в течение 27-40 дней либо носитель (5% ДМСО + 95% ПЭГ 400), либо ингибиторы TEAD, такие как соединение I-27.

Рандомизацию и лечение начинали в день 0, и % подавления роста опухоли (TGI) определяли в последний день исследования (когда MTV в контрольной группе достигал максимально допустимого объема опухоли) путем выполнения следующего расчета:

$$\% \text{ TGI} = 100 - [\text{MTV в группе лечения} / \text{MTV в контрольной группе}] \times 100$$

Рост опухоли и изменение массы тела измеряли два раза в неделю. Сравнения между получавшей носитель контрольной группой и получавшими ингибиторы TEAD группами лечения осуществляли посредством статистического анализа с использованием t-критерия для независимых выборок.

Исследования эффективности in vivo с использованием клеток MSTO-211H Мышам линии SCID (CRL) в возрасте 6-8 недель подкожно инокулировали в правый бок 5×10⁶ опухолевых клеток мезотелиомы человека MSTO-211H. Рост опухолей отслеживали два раза в неделю с использованием штангенциркулей, и средний объем опухоли (MTV) рассчитывали по формуле

$$V=W2 \times L/2.$$

Когда MTV достигал приблизительно 150-200 мм³, животных рандомизировали в группы лечения (n=6-8/группа) и вводили перорально (ПО) по схеме один раз в день (1 р/сут) в течение 22-25 дней либо носитель (5% ДМСО + 95% ПЭГ 400), либо ингибиторы TEAD, такие как соединение I-27.

Рандомизацию и лечение начинали в день 0, и % подавления роста опухоли (TGI) определяли в последний день исследования (когда MTV в контрольной группе достигал максимально допустимого объема опухоли) путем выполнения следующего расчета:

$$\% \text{ TGI} = 100 - [\text{MTV в группе лечения} / \text{MTV в контрольной группе}] \times 100$$

Рост опухоли и изменение массы тела измеряли два раза в неделю.

Сравнения между получающей носитель контрольной группой и получающими ингибиторы TEAD группами лечения осуществляли посредством статистического анализа с использованием t-критерия для независимых выборок.

Пример 7. Анализы селективности в отношении TEAD.

Профили селективности ингибирующих TEAD соединений, описанных в настоящем документе, в отношении нацеливания на TEAD могут быть определены посредством одного или обоих из двух типичных анализов, предложенных в настоящем документе, которые предназначены для проверки наличия взаимодействия изоформ или вариантов TEAD, например TEAD1 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15561 (SEQ ID NO: 4)), с YAP1 или TAZ. Несмотря на то, что для обнаружения белок-белковых взаимодействий могут применяться методы коиммунопреципитации, затруднительно обеспечить требуемое повышение производительности в рамках базовой методологии. Соответственно, для проверки наличия взаимодействия различных изоформ или вариантов TEAD, например TEAD1 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (идентификационный номер в базе данных UniProt Q15561 (SEQ ID NO: 4)), с YAP1 (или TAZ) используют альтернативные, но при этом взаимодополняющие анализы.

Первый типичный анализ представляет собой биохимический анализ методом поляризации флуоресценции *in vitro* с использованием рекомбинантно экспрессируемых и очищенных YAP-связывающих доменов индивидуальных изоформ TEAD и флуоресцентно меченного пептида, полученного из первичной последовательности YAP1. (Bum-Erdene et al., Cell Chem Biol. 2019 Mar 21;26(3):378-389.e13, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Соединения инкубировали с индивидуальными белковыми изоформами TEAD и флуоресцентным пептидом и определяли активность путем количественной оценки вытеснения пептида. Второй типичный анализ представляет собой анализ на клетках с использованием репортерной системы на основе разделенной на два домена люциферазы (Hall et al., ACS Chem. Biol. 2012, 7, 11, 1848-1857, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Кратко, YAP-связывающий домен каждой изоформы TEAD временно экспрессируют совместно с TEAD-связывающим доменом либо YAP1, либо TAZ в клетках HEK293, и пространственное сближение продуктов слияния двух химерных генов обнаруживают по активности люциферазы (Nouri et al., Cancers (Basel). 2019 Oct 19; 11(10), содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Соединения, которые препятствуют взаимодействию изоформы TEAD с YAP1 (или TAZ), снижают полученную активность люциферазы по сравнению с обработанными носителем контрольными образцами. Как и в случае анализа методом поляризации флуоресценции, эти продукты слияния химерных генов рекомбинантно экспрессируют в клетках бактерий или насекомых и используют для проведения биохимического анализа *in vitro* с регистрацией данных по активности люциферазы, проводимой аналогично анализу на клетках.

Пример 8. Подавление роста опухолевых клеток злокачественной мезотелиомы.

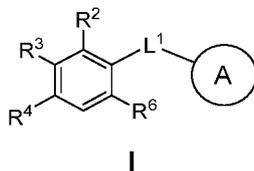
Ингибирующую активность в отношении роста опухолевых клеток для ингибиторов TEAD, описанных в настоящем документе, оценивали в линии клеток мезотелиомы NCI-H2052, несущих мутацию в гене NF2. Эта линия клеток была выбрана, в частности, с учетом ее мутационного статуса и способности миРНК, направленной против YAP, TAZ или TEAD1-TEAD4, ингибировать пролиферацию клеток. Также учитывалась ядерная локализация YAP при слиянии. 10000 клеток/лунка высевали в планшет для визуализации, представляющий собой 96-луночный обработанный для тканевых культур черный планшет с прозрачным плоским дном, в стандартной среде с сывороткой, которую заменяли на следующий день на голодную среду, содержащую 1% сыворотки. Через один день роста в голодной среде клетки инкубировали с ингибирующими TEAD соединениями. Начальная концентрация составляла 30 мкМ, и готовили серийные разведения в ДМСО и среде до концентрации 0,1 мкМ с получением конечной концентрации ДМСО 0,5%. Затем клетки оставляли для роста в течение 3 дней и далее в каждую лунку добавляли 5-этил-2'-дезоксидеоксиуридин (EdU) (Invitrogen, Molecular Probe) до конечной концентрации 10 мМ, и клетки возвращали в инкубатор дополнительно на 24 ч. Голодную среду удаляли и добавляли в каждую лунку 100 мкл 4% параформальдегида, содержащего краситель Hoechst, для фиксации клеток. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин, дважды промывали ФСБ, и клетки подвергали пермеабиллизации путем добавления 100 мкл на лунку тритона-100, содержащего 0,3% БСА. Через 20 мин клетки промывали ФСБ и осуществляли детектирование EdU в соответствии с инструкциями производителя. Регистрацию изображений проводили, например, с помощью системы ImageXpress Micro, и анализ выполняли с использованием программного обеспечения MetaXpress (Molecular Device).

Несмотря на то, что в настоящем документе описан ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых применяют соединения и способы согласно настоящему изобретению. Та-

ким образом, будет очевидно, что объем настоящего изобретения должен быть определен настоящей заявкой и прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$ или $-NH-C(O)-$;

кольцо A представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 раза галогеном, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$;

R^2 представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2 атома азота, необязательно замещенное $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$;

R^3 представляет собой $-H$;

R^4 представляет собой галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$;

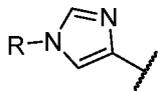
R^6 представляет собой $-H$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$; и

каждый R независимо представляет собой $-H$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$.

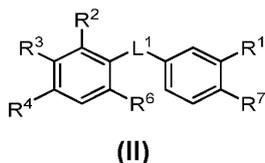
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 раза $-C_{1-6}$ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой



, и R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу; или R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$; причем необязательно R^4 представляет собой $-S(O)_2NHR$; или R^6 представляет собой $-H$.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (II):

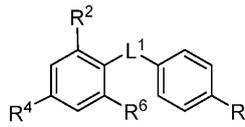


L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$,

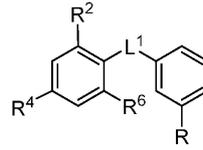
R^1 представляет собой $-H$, галоген, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$, и

R^7 представляет собой $-H$, галоген, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$; или

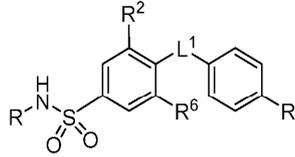
где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IXa-1), (IXa-2), (Xa-1), (Xa-2), (XIa-1) или (XIa-2):



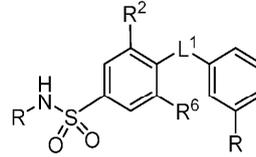
IXa-1



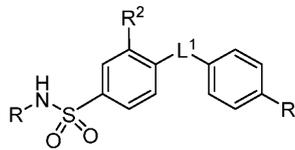
IXa-2



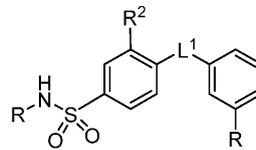
Xa-1



Xa-2

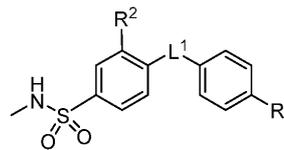


XIa-1

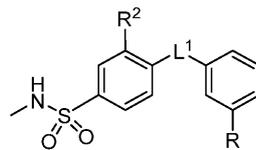


XIa-2

где L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$ и каждый R независимо представляет собой $-H$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$; или
где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XIIa-1) или (XIIa-2):

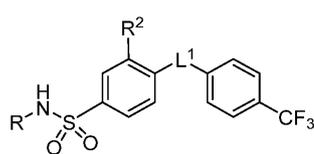


XIIa-1

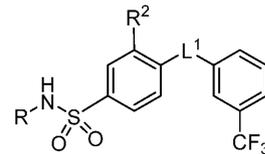


XIIa-2

где L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$, и R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$; или
где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XIIIa-1) или (XIIIa-2):

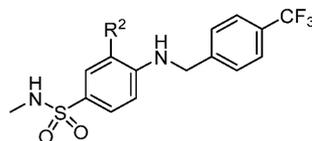


XIIIa-1

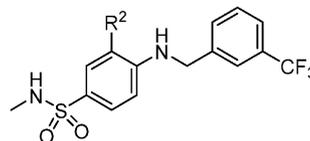


XIIIa-2

где L^1 представляет собой $-NH-CH_2-$, и R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$; или
где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XVa-1) или (XVa-2):

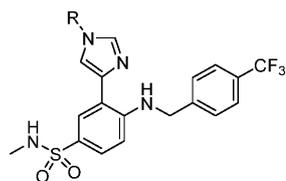


XVa-1

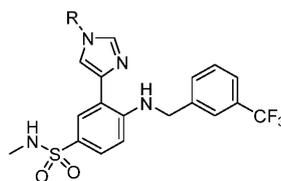


XVa-2

; или
где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XVIa-1) или (XVIa-2):



XVIa-1



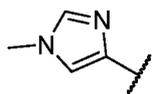
XVIa-2.

6. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из:

| | | |
|------|------|------|
| I-27 | I-29 | I-31 |
| | | |
| I-32 | I-41 | I-42 |
| | | |
| | I-46 | I-50 |
| | | |
| I-51 | | I-68 |
| | | |
| | I-74 | |
| | | |

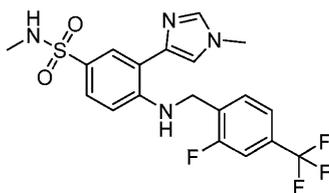
или их фармацевтически приемлемых солей.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой



8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-S(O)_2NH-CH_3$.

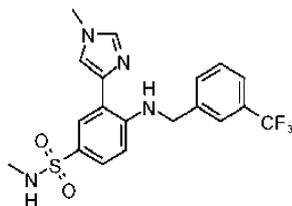
9. Соединение:



I-68,

или его фармацевтически приемлемая соль.

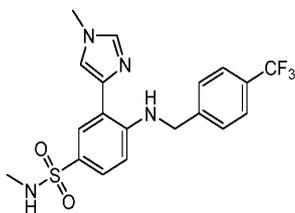
10. Соединение:



I-31,

или его фармацевтически приемлемая соль.

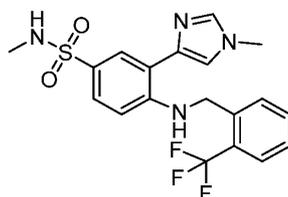
11. Соединение:



I-32,

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение:



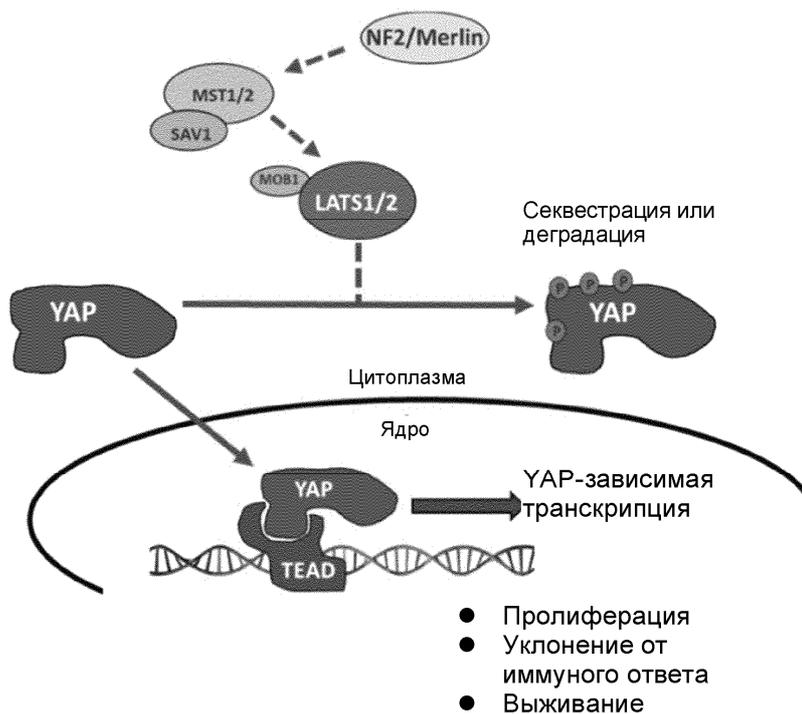
I-74,

или его фармацевтически приемлемая соль.

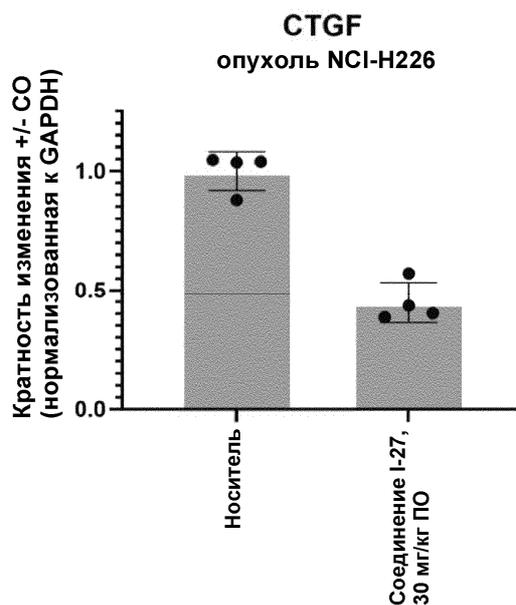
13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или переносящую среду.

14. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.13.

15. Способ по п.14, где указанный рак ассоциирован с повышенной экспрессией домена, ассоциированного с усилителем транскрипции; и/или указанный рак ассоциирован с повышенной активностью домена, ассоциированного с усилителем транскрипции.



Фиг. 1



Фиг. 2

